

THESIS

MUNICH

1963

**Quantitative Untersuchungen über den
Hirnstoffwechsel von kreislaufgesunden
Menschen und von Arteriosklerotikern**

Ivo Sedlmeyer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

KUNST- UND WISSENSCHAFTLICHE ANSTALT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Bibliothek Prof. Dr. Dr. G. Meissner

Quantitative Untersuchungen über den
Hirnstoffwechsel von Kreislaufgeschunden
München und von Arteriosklerotikern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

München 1903

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

**Quantitative Untersuchungen über den
Hirnstoffwechsel von kreislaufgesunden
Menschen und von Arteriosklerotikern**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ivo Sedlmeyer
aus Budweis

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. U. GOTTSTEIN
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1963

INHALT

INHALT

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers
und des Herausgebers des Bandes

Einleitung

Einleitung

Einleitung

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET

INHALT

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers
und des Herausgebers des Bandes

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

Einleitung zur Vorrede des Herausgebers

INHALTSVERZEICHNIS

EINFÜHRUNG

METHODIK

Entnahme und Verarbeitung der Blutproben

Enzymatische Verfahren der Substratbestimmung im arteriellen
und hirnvenösen Blut von

Glukose

Milchsäure

Brenztraubensäure

Statistische Berechnung

ERGEBNISSE

Arterio-hirnvenöse Differenz von Glukose und cerebraler Glukose-
verbrauch

bestimmt mit Glukoseoxydase-Peroxydase

bei normaler cerebraler Zirkulation

bei verminderter cerebraler Zirkulation

bei Hyperthyreose

bestimmt mit Hexokinase-Zwischenferment

bei normaler cerebraler Zirkulation

bei verminderter cerebraler Zirkulation

bei Hyperthyreose

Aterio-hirnvenöse Diffferenz von Milchsäure und Abgabe von
Milchsäure aus dem Hirngewebe

bestimmt mit Lactatdehydrogenase

bei normaler cerebraler Zirkulation

bei verminderter cerebraler Zirkulation

bei Hyperthyreose

Arterio-hirnvenöse Differenz von Brenztraubensäure und Abgabe
von Brenztraubensäure aus dem Hirngewebe

bestimmt mit Lactatdehydrogenase

bei normaler cerebraler Zirkulation

bei verminderter cerebraler Zirkulation

bei Hyperthyreose

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

DIE BILANZ DES HirNSTOFFWECHSELS

Die cerebrale Glukosebilanz

Die cerebrale Sauerstoffbilanz

TABELLENANHANG

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

EINFÜHRUNG

Seit Einführung der Stickoxydulmethode von Kety und Schmidt ist es möglich, die cerebrale Zirkulation des Menschen quantitativ zu messen. Dadurch konnten sehr wichtige Einblicke in die Physiologie des normalen und krankhaft gestörten Hirnkreislaufs getan werden. Wir kennen heute die wesentlichen Faktoren, die die Hirndurchblutung regulieren (19, 10, 8, 32, u. a.). Während ihr Verhalten und die Grösse des cerebralen Sauerstoffverbrauchs bei einer Reihe internistischer und neurologischer Krankheitsbilder schon recht gründlich bekannt sind, wissen wir bislang noch wenig über den Glukosestoffwechsel des menschlichen Gehirns. Die bis vor wenigen Jahren bekannten Blutzuckerbestimmungsmethoden waren reduktometrische Verfahren, die mit einer grossen Fehlerbreite behaftet sind. Zudem erfassen sie nicht nur Glukose, sondern auch andere Zucker wie Lävulose, Galaktose, Maltose und Laktose, ferner Kreatin, Kreatinin, Vitamin C, Glutathion, reduzierende Aminosäuren, um nur einige zu nennen.

Die grosse Bedeutung der Glukose als Nährsubstanz für die Ganglienzellen ist seit langem bekannt. Besonders augenfällig wird das im Coma hypoglykämicum, sowie im prolongierten Insulincoma. Die Ganglienzelluntergänge bei Hypoglykämie unterscheiden sich nicht von denen bei Anoxie. In jüngster Zeit bemüht man sich bei vasculären Durchblutungsstörungen des Gehirns eine Verbesserung der cerebralen Glukoseaufnahme zu erreichen (41).

Eine saubere Glukosestoffwechselbilanz des Gehirns war bisher wegen ungenügender Genauigkeit der Methode sehr erschwert. Wir haben deshalb in der vorliegenden Arbeit bei 82 Patienten, die teils eine normale, teils eine verminderte cerebrale Zirkulation aufwiesen, die arterio-hirnvenösen Differenzen von Glukose, Milchsäure (65 Kranke) und Brenztraubensäure (58 Kranke) mit modernen enzymatischen Verfahren bestimmt, die durch eine hohe Substratspezifität ausgezeichnet sind. Die gleichzeitig von Herrn Doz. Dr. Gottstein durchgeführten Messungen der Hirndurchblutungsgrösse und des cerebralen Sauerstoffverbrauchs gestatteten, diese Ergebnisse bei unseren Berechnungen mitzuverwerten. Dadurch war es im Verlauf der Untersuchungen möglich, eine genaue Bilanz des Glukosestoffwechsels des gesunden und durch Gefässprozesse krankhaft veränderten Gehirns des Menschen aufzustellen.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

ADP	Adenosindiphosphorsäure
ATP	Adenosintri-phosphorsäure
AVD	Arterio-venöse Differenz
BTS	Brenztraubensäure
ΔE	Summe der Extinktionsänderung
DPN^+	Diphosphopyridinnucleotid
$DPN+H^+$	Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
GmB	Gewicht mit Blut
GoB	Gewicht ohne Blut
HD	Hirndurchblutung
HK	Hexokinase
LDH	Lactatdehydrogenase
MG	Molekulargewicht
ml	Milliliter
μ	Mittlere Abweichung des Mittelwertes
μMol	Mikromol (10^{-6} Mol)
nMol	Nanomol (10^{-9} Mol)
POD	Peroxydase
Q	Quotient: Glukoseverbrauch/Sauerstoffverbrauch
RQ	Respiratorischer Quotient (CO_2/O_2)
s	Standardabweichung
TPN^+	Triphosphopyridinnucleotid
$TPN+H^+$	Reduziertes Triphosphopyridinnucleotid
TRAM-Puffer	Triäthanolamin-Puffer
ZF	Zwischenferment (Glukose-6-phosphatdehydrogenase)

METHODIK

ENTNAHME DER BLUTPROBEN

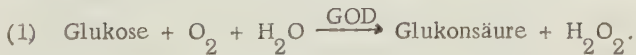
Die Blutproben wurden während der cerebralen Zirkulationsmessung entnommen. Bei dieser werden, wie von Kety und Schmidt (31) angegeben, und von Bernsmeier und Siemons (7) modifiziert, arterielles und hirnvenöses Blut gewonnen. Dazu werden bei den zur Untersuchung kommenden Patienten die Arteria femoralis und der Bulbus superior der Vena jugularis interna (35) punktiert. Hier lässt sich auf einfachste Weise durchmisches Hirnvenenblut, praktisch frei von extracerebralen Zuflüssen, erhalten. Aus diesen beiden Gefäßen entnehmen wir auch die Blutproben für die Bestimmung der arterio-venösen Differenzen von Glukose, Milchsäure und Brenztraubensäure jeweils gleich nach Beendigung der Hirndurchblutungsmessung. Bei einer Untersuchungsreihe erfolgten vergleichsweise Analysen der arterio-hirnvenösen Differenz von Blutzucker zusätzlich kurz vor Beginn der Bestimmung der Hirnzirkulationsgrösse.

SUBSTRATBESTIMMUNGEN IM ARTERIELLEN UND HIRNVENÖSEN BLUT

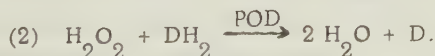
Die in der vorliegenden Arbeit angeführten Substratbestimmungen beruhen auf der photoelektrischen Messung einer enzymatisch gesteuerten Reaktion.

BESTIMMUNG DER GLUKOSEKONZENTRATION MIT DER GLUKOSEOXYDASE-PEROXYDASE-FERMENTREAKTION

Prinzip: Das Enzym Glukoseoxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von β -D-Glukose zum Glukonolakton, das weiter mit Wasser zu Glukonsäure reagiert.



Das dabei entstehende Wasserstoffsuperoxyd (H_2O_2) wird in gekoppelter Indikatorreaktion weiter umgesetzt. H_2O_2 oxydiert unter enzymatischer Katalyse des Fermentes Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator " DH_2 " (z. B. o-Dianisidin), der dabei in einen gefärbten Stoff "D" (o-Dianisidin wird rotbraun) übergeht.



Da die Reaktionen quantitativ ablaufen, wird eine dem Glukoseumsatz stöchiometrisch gleiche Menge an Farbstoff (o-Dianisidin) freigesetzt, die kolorimetrisch bestimmt werden kann und als Messgröße dient. (Biochemica Boehringer)

Arbeitsweise: Sofort nach der Entnahme mittels einer Glasspritze werden 0,2 ml Blut in ein Zentrifugenglas mit 2 ml Perchlorsäure zur Enteiweissung pipettiert. Hierauf wird die Aufschwemmung 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, dann der klare Überstand in ein trockenes Reagenzglas abgegossen und davon 0,2 ml (sog. enteiweisster Überstand) zum Test eingesetzt.

Der Bestimmungsansatz jeder Versuchsreihe enthält:

- a) einen Reagenzienleerwert, bestehend aus:
5,0 ml Glukosereagenz⁺
0,2 ml bidest. Wasser
- b) einen Glukosestandardwert, bestehend aus:
5,0 ml Glukosereagenz⁺
0,2 ml Glukosestandardlösung⁺
- c) die Probe, bestehend aus:
5,0 ml Glukosereagenz⁺
0,2 ml enteiweisster Überstand.

Nach einer Reaktionszeit von 35 Minuten bei einer Temperatur von ca. 20-22°C wird die Extinktionsdifferenz ΔE zwischen der Probe bzw. dem Glukosestandardwert und dem Reagenzienleerwert in einer 10 mm Küvette bei einer Wellenlänge von 436 m μ photometrisch gemessen.

Folgende Reagenzien werden benötigt:

- 1) Phosphatpuffer (0,12 M, pH 7) zur Neutralisation der überschüssigen Perchlorsäure;
- 2) Glukoseoxydase (GOD) 250 μ g/ml;
- 3) Peroxydase (POD) 40 μ g/ml;
- 4) o-Dianisidinhydrochlorid 10 mg/ml;
- 5) D-Glukose 91 μ g/ml (= Glukosestandardlösung)
- 6) Perchlorsäure in 3,3 % Lösung herzustellen aus handelsüblicher 70 % Perchlorsäure (d = 1,67).

Die unter 1-3 aufgeführten Substanzen (als Puffer-Enzymgemisch der Firma Boehringer im Handel) werden gemeinsam in entsprechenden Mengen in Aqua bidest. vollständig aufgelöst, worauf das gesondert gelöste o-Dianisidin zugegeben wird. Diese Lösung -auch als Glukosereagenz bezeichnet- muss mindestens eine Stunde vor Gebrauch angesetzt werden. Eine Aufbewahrung hat in dunkler Flasche zu erfolgen, bei einer Temperatur von ca. + 2- + 4°C. Um die Haltbarkeit der Lösung zu verbessern, kann Chloroform in einer Menge von 0,3 % zugesetzt werden, das dem Wachstum von Mikroorganismen entgegenwirkt.

+) Siehe unter Reagenzien

Berechnung: Wie oben bereits ausgeführt entspricht dem Glukoseumsatz eine Zunahme der Konzentration an oxydiertem o-Dianisidin, das im Spektrum zwischen 430 m μ und 470 m μ sein Absorptionsmaximum hat. Diese Absorption im Bereich des sichtbaren Lichtes wird im Photometer als Extinktion gemessen. Die Beziehung zwischen der Extinktion und der Konzentration an oxydiertem o-Dianisidin ist durch das Lambert-Beer'sche Gesetz ausgedrückt. (Siehe Seite 16)

Um nun den Glukosegehalt in einem Milliliter Blut zu erhalten, bezieht man die Messung auf die Extinktion der Glukosestandardlösung. Der Glukosestandardwert enthält 18,2 mg pro Reaktionsansatz, was unter Berücksichtigung der Verdünnung durch die Enteiweissung 1 mg Glukose pro Milliliter Blut entspricht.

Es ist also:

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} = \text{mg Glukose/ml Blut}$$

oder

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \cdot 100 = \text{mg\% Glukose}$$

Berechnungsbeispiel:

ΔE Probe 0,126 Extinktionseinheiten

ΔE Standard 0,180 Extinktionseinheiten

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \cdot 100 = \frac{0,126}{0,180} \cdot 100 = 70 \text{ mg\% Glukose.}$$

Prüfung der Methode

Um die Zuverlässigkeit der erhaltenen Messergebnisse zu prüfen, sind folgende methodische Untersuchungen notwendig:

1. Bestimmung der Varianz und der Standardabweichung des Mittelwertes aus einer Mehrfachbestimmung.

Mehrfachbestimmung:

	ΔE Probe	Glukosegehalt (mg%)
1)	0,140	75,6
2)	0,144	77,9
3)	0,143	77,4
4)	0,139	75,1
5)	0,142	76,8
6)	0,140	75,6
7)	0,135	73,0
8)	0,140	75,6
9)	0,137	74,0
10)	0,140	75,6

Der Glukosestandardwert dieser Messreihe weist ein ΔE von 0,185 Extinktionseinheiten auf.

Bei dieser 10-fach-Bestimmung beträgt die Varianz $s^2 = 2,16$, die Standardabweichung (Dispersion) $s = 1,47$ und der mittlere Fehler des Mittelwertes $\mu = 0,46$. Daraus ergibt sich eine Streuung der Einzelmessung um den Mittelwert $\bar{x} = 75,6$ mit $\pm 1,47$; das entspricht einer Fehlerbreite von $\pm 1,94\%$. Weitere durchgeführte 10-fach-Bestimmungen ergaben Standardabweichungen von $\pm 1,77$; $\pm 2,66$; $\pm 3,54$; $\pm 3,78\%$. Nimmt man das arithmetische Mittel dieser Streubreiten, so erhält man einen mittleren methodischen Fehler von $\pm 2,72\%$. Durch Doppelbestimmungen

wurde die Fehlerbreite auf $\frac{\pm 2,72}{\sqrt{2}} = \pm 1,92\%$ weiter eingeschränkt.

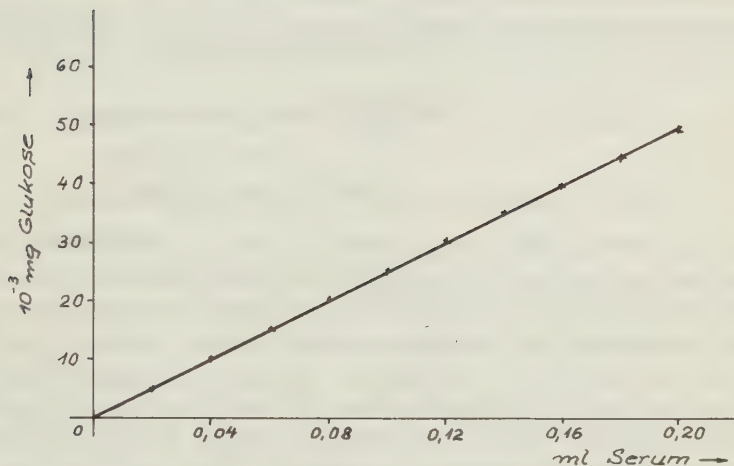
2. Aufstellung einer Eich-kurve aus demselben Serum mit verschiedenen Volumina; (die Differenz zu 0,2 ml wird durch Aqua bidest. ergänzt). Wie die Abbildung (1) zeigt, verläuft die Eichkurve unserer Bestimmungsmethode linear, d.h. die gefundene Glukosemenge ist dem Einsatz proportional.

ml Überstand	ml aqua bidest.	Extinktion ΔE	mg Glukose
0,02	0,18	0,055	$5,5 \cdot 10^{-3}$
0,04	0,16	0,108	$10,7 \cdot 10^{-3}$
0,06	0,14	0,157	$15,6 \cdot 10^{-3}$
0,08	0,12	0,210	$20,9 \cdot 10^{-3}$
0,10	0,10	0,260	$25,8 \cdot 10^{-3}$
0,12	0,08	0,308	$30,6 \cdot 10^{-3}$
0,14	0,06	0,356	$35,4 \cdot 10^{-3}$
0,16	0,04	0,402	$40,0 \cdot 10^{-3}$
0,18	0,02	0,447	$44,4 \cdot 10^{-3}$
0,20	0,00	0,502	$49,9 \cdot 10^{-3}$

Der zur Berechnung der Glukosemenge notwendige Glukosestandardwert beträgt ΔE 0,183.

ABBILDUNG 1

Eichkurve für Glukosewerte zwischen 30 mg% und 275 mg%



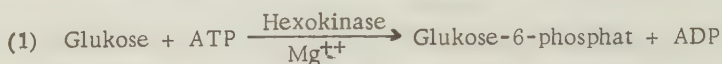
3. Durchführung eines Recovery-Testes, bei dem eine dem Blut zugesetzte Glukosemenge in der Blutzuckeranalyse wiedergefunden werden muss.
Testergebnis:

Glukosemenge in 3,8 ml Blut	Glukosezusatz in 0,5 ml aqua bidest.	Sollwert	Gefundene Glukosemenge
18,5 μ Mol	13,9 μ Mol	32,4 μ Mol	32,7 μ Mol

Der gemessene Glukosewert macht 101 % des Sollwertes aus. Aus dem Recovery-Test geht eindeutig eine quantitative Erfassung der zugesetzten Glukosemenge hervor.

BESTIMMUNG DER GLUKOSEKONZENTRATION MIT DER HEXOKINASE-ZWISCHENFERMENTREAKTION

Prinzip: Durch das Enzym Hexokinase wird bei Anwesenheit von Magnesiumionen (Mg^{++}) und ATP die Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6-phosphat katalysiert. Dieses Reaktionsprodukt wird durch Glukose-6-phosphatdehydrogenase -auch Zwischenferment genannt- zu 6-Phosphoglukonsäure dehydriert, wobei TPN^+ als Wasserstoffempfänger dient.



Die handelsübliche Hexokinase enthält u. a. etwa 0,5 % Phosphohexoseisomerase, die unter normalen Bedingungen keine Bedeutung hat. Ist jedoch im Blut Fruktose vorhanden, so wird diese über Fruktose-6-phosphat in Glukose-6-phosphat umgewandelt. Ein Mitreagieren anderer Hexosen verhindert die Glukose-6-phosphat-spezifische Dehydrogenase. Das Reaktionsgleichgewicht liegt weit auf der Seite der 6-Phosphoglukonsäure, die quantitativ aus der umgesetzten Glukose entsteht. Wie aus Gleichung (2) ersichtlich, wird dabei in stöchiometrischem Verhältnis reduziertes TPN gebildet, das als Messgrösse dient.

Arbeitsweise: Gleich nach der Entnahme werden 0,2 ml Blut zur Enteiuweissung in ein Zentrifugenglas mit 2 ml Perchlorsäure (3,3 %) pipettiert und vorsichtig durchmischt. Diese Aufschwemmung zentrifugiert man darauf 10 Minuten bei ca. 3000 U/min, giesst den klaren Überstand in trockene Reagenzgläser ab und setzt davon 0,2 ml zum Test ein.

Für einen Bestimmungsansatz werden nacheinander folgende, im Eisbad aufbewahrte Substanzen in eine 10 mm-Küvette pipettiert und dann durchmischt:

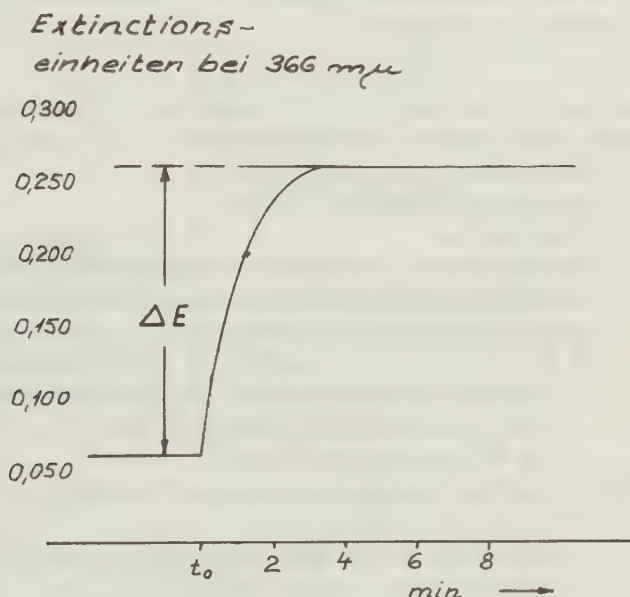
1. TRAM-Puffer + $MgCl_2$	2,5 ml
2. ATP	0,1 ml
3. TPN^+	0,1 ml
4. Überstand	0,2 ml
5. <u>Hexokinase-Zwischenferment</u>	<u>0,01 ml</u>
Ansatzvolumen	2,91 ml

Wenn die unter 1. bis 4. angeführten Substanzen einpipettiert sind, wird die Küvette im Photometer eingesetzt und die Ausgangsextinktion gegen einen Nullwert bestimmt. Anschliessend wird 0,01 ml Hexokinase-Zwischenferment-Lösung zugegeben; damit beginnt der Reaktionsablauf. Ist die chemische Um-

setzung zum Stillstand gekommen -bei Konzentrationen bis $100 \mu\text{g}$ Glukose pro Reaktionsansatz und Zimmertemperatur nach 1 bis 4 Minuten- liest man die Extinktionszunahme ΔE ab, die der gebildeten Menge von reduziertem TPN entspricht.

ABBILDUNG 2

Kinetik eines Glukosetestes (Reaktionsstillstand nach ca. 4 Minuten)



Folgende Reagenzien sind erforderlich:

- 1) Triäthanolamin-Puffer (0,3 molar, pH 7,6) als Reaktionsmedium und zur Neutralisation der überschüssigen Perchlorsäure;
- 2) MgCl_2 in 0,1 molarer Lösung;
- 3) ATP und TPN^+ (Fa. Boehringer u. Söhne Mannheim) in 0,0197 molarer bzw. 0,0135 molarer Lösung, das sind jeweils 10 mg der Substanz in 1 ml aqua bidest. gelöst;
- 4) Hexokinase-Zwischenferment-Lösung (Fa. Boehringer): die handelsüblichen Enzymsuspensionen werden im Verhältnis 2 : 1 angesetzt und das Gemisch mit aqua bidest. 1 : 10 verdünnt, so dass 1 mg

Enzymprotein Hexokinase und 0,25 mg Enzymprotein Zwischenferment in insgesamt 1,5 ml gelöst sind.

- 5) Perchlorsäure in 3,3 % Lösung, hergestellt aus 70 % Säure der Dichte 1.67.

Berechnung: Wie bereits oben ausgeführt, entspricht dem Glukoseumsatz stöchiometrisch eine Zunahme der $\text{TPNH} + \text{H}^+$ -Konzentration. Da TPNH im UV-Bereich bei 340 m μ sein Absorptionsmaximum besitzt, kann die Absorption von TPNH bei dieser Wellenlänge photometrisch als Extinktion bestimmt werden. Über die Beziehungen zwischen der Extinktion und der Konzentration eines absorbierenden Stoffes (z.B. TPNH) gibt das Labert-Beer'sche Gesetz Auskunft. Es lautet:

$$\text{die Extinktion } E = \log \frac{I_0}{I} = K \cdot d;$$

dabei gelten folgende Zeichenerklärungen:

I_0 = Menge des einfallenden Lichtes,

I = Menge des austretenden Lichtes,

d = Schichtdicke.

K = Extinktionsmodul; dieser ist der Konzentration c des absorbierenden Stoffes proportional, d.h. $K = \epsilon \cdot c$; dabei ist die konzentrationsunabhängige Proportionalitätskonstante

ϵ = molarer Extinktionskoeffizient, wenn die Konzentration c in Mol/Liter ausgedrückt wird. Für die Messung bei 366 m μ ist der molare Extinktionskoeffizient von TPNH:

$$\epsilon = 3,3 \cdot 10^6 \text{ (cm}^2/\text{Mol)}.$$

Für die Extinktion ergibt sich also folgende Beziehung:

$$E = \epsilon \cdot c \cdot d; \text{ daraus folgt } c = \frac{E}{\epsilon \cdot d} \text{ (Mol/Liter)}.$$

Die Gesamtmenge (G) des im Ansatzvolumen (V) umgesetzten TPNH errechnet sich aus der Extinktionsdifferenz ΔE nach der Gleichung:

$$G = \frac{\Delta E \cdot \dot{V}}{\epsilon \cdot d} \text{ (Mol)}$$

Rechnungsbeispiel:

ΔE Glukose	0,087 Extinktionseinheiten
Gesamtüberstand	2,2 ml
Gesamtblutmenge	0,2 ml
Ansatzvolumen in der Küvette	2,91 ml
Mol. Gewicht Glukose	180
Schichtdicke	1 cm

$$G = \frac{0,087 \cdot 2,91}{3,3 \cdot 1} (\mu\text{Mol}),$$

was der Glukosemenge in 0,2 ml Überstand entspricht. Für 2,2 ml Überstand errechnet sich eine Glukosemenge von

$$G = \frac{0,087 \cdot 2,91 \cdot 2,2}{3,3 \cdot 1 \cdot 0,2} (\mu\text{Mol});$$

rechnet man unter Berücksichtigung der 0,2 ml eingesetzten Blutes den Glukosegehalt in mg% um, so lautet die Gleichung

$$G = \frac{0,087 \cdot 2,91 \cdot 2,2 \cdot 180 \cdot 100}{3,3 \cdot 1 \cdot 0,2 \cdot 0,2 \cdot 1000} (\text{mg}\%).$$

Die gleichbleibenden Faktoren obiger Gleichung kann man zu einer Konstanten $K = 873$ zusammenfassen

$$G = 0,087 \cdot 873 = 65,9 \text{ mg}\%.$$

Prüfung der Methode:

Um die erhaltenen Messergebnisse auf ihre Zuverlässigkeit zu prüfen ist eine Bestimmung der Varianz und der Streubreite der Einzelmessung aus einer Mehrfachbestimmung notwendig.

Mehrfachbestimmung:

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1) 90,0 mg% Glukose | 6) 90,5 mg% Glukose |
| 2) 90,0 mg% " | 7) 89,0 mg% " |
| 3) 89,5 mg% " | 8) 89,0 mg% " |
| 4) 90,0 mg% " | 9) 90,0 mg% " |
| 5) 90,0 mg% " | 10) 89,5 mg% " |

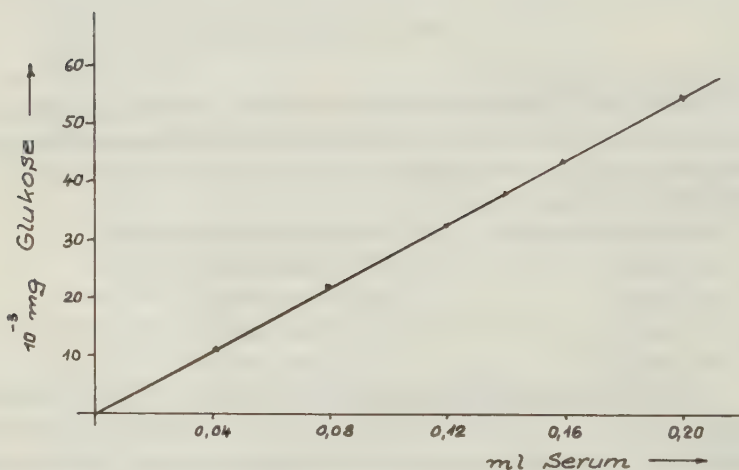
Die 10-fach-Bestimmung liefert eine Varianz $s^2 = 0,23$ und eine Standardabweichung $s = \pm 0,48$; die Dispersion der Einzelmessung vom Mittelwert beträgt also $\pm 0,48 \text{ mg}$, was einer Fehlerbreite von ca. $\pm 0,55 \%$ entspricht.

Weiterhin dient der methodischen Prüfung unserer Glukosebestimmung die Aufstellung einer Eichkurve, wobei verschiedene Volumina aus demselben Serum zum Test eingesetzt werden; um immer das Einsatzvolumen von 0,2 ml zu erreichen, wird der noch fehlende Anteil durch aqua bidest. ersetzt. Wie die Abb. (3) zeigt, verläuft die Eichkurve bei unserer Arbeitsweise linear, d. h. die gefundene Glukosemenge ist dem Einsatz proportional.

Überstand (ml)	aqua bidest. (ml)	Glukose (mg)
0,04	0,16	$11,0 \cdot 10^{-3}$
0,08	0,12	$22,1 \cdot 10^{-3}$
0,12	0,08	$33,0 \cdot 10^{-3}$
0,14	0,06	$38,0 \cdot 10^{-3}$
0,16	0,04	$43,6 \cdot 10^{-3}$
0,20	0,00	$54,2 \cdot 10^{-3}$

ABBILDUNG 3

Eichkurve für Glukosewerte zwischen 60 mg% und 300 mg%



Als weitere Prüfung des Bestimmungsverfahrens wird der Recovery-Test durchgeführt, bei dem eine abgemessene dem Blut zugesetzte Glukosemenge in der Blutzuckeranalyse wiedergefunden werden muss. Wir gehen dabei folgendermassen vor: in der zur Enteiweissung nötigen Perchlorsäure wird eine abgemessene Glukosemenge gelöst und darauf Blut mit bekanntem Glukosegehalt zugesetzt. Die dann analysierte gesamte Glukosemenge muss dem errechneten Sollwert entsprechen.

Glukosemenge in 0,2 ml Vollblut		Glukosezusatz in 2 ml Perchlorsäure	Errechneter Sollwert	gefundene Glukosemenge
873 nMol	+	1050 nMol	= 1923 nMol;	1940 nMol d.i. 101 % des Sollwertes

Der Recovery-Test beweist deutlich eine quantitative Erfassung der zuge-setzten Glukosemenge.

BESTIMMUNG DER MILCHSÄUREKONZENTRATION MIT LACTATDEHYDROGENASE

Prinzip: Milchsäure (Lactat) wird unter dem katalytischen Einfluss von Lac-tatdehydrogenase (LDH) in Anwesenheit von DPN^+ zu Brenztrauben-säure (Pyruvat) dehydriert nach der Gleichung:



Das Gleichgewicht liegt dabei allerdings weit auf der Seite von Lactat und DPN^+ . Man kann es jedoch durch DPN^+ -Überschuss, alkalisches Milieu und Bindung des entstandenen Pyruvat an Hydrazin ganz auf die Seite von Pyruvat und $\text{DPNH} + \text{H}^+$ verschieben. Unter solchen Bedingungen wird Lactat quanti-tativ in Pyruvat umgesetzt, wobei in stöchiometrischem Verhältnis $\text{DPNH} + \text{H}^+$ entsteht, dessen Konzentration photometrisch zu messen ist. Soweit bekannt, stören keine im Blut vorkommenden Stoffe diese Reaktion.

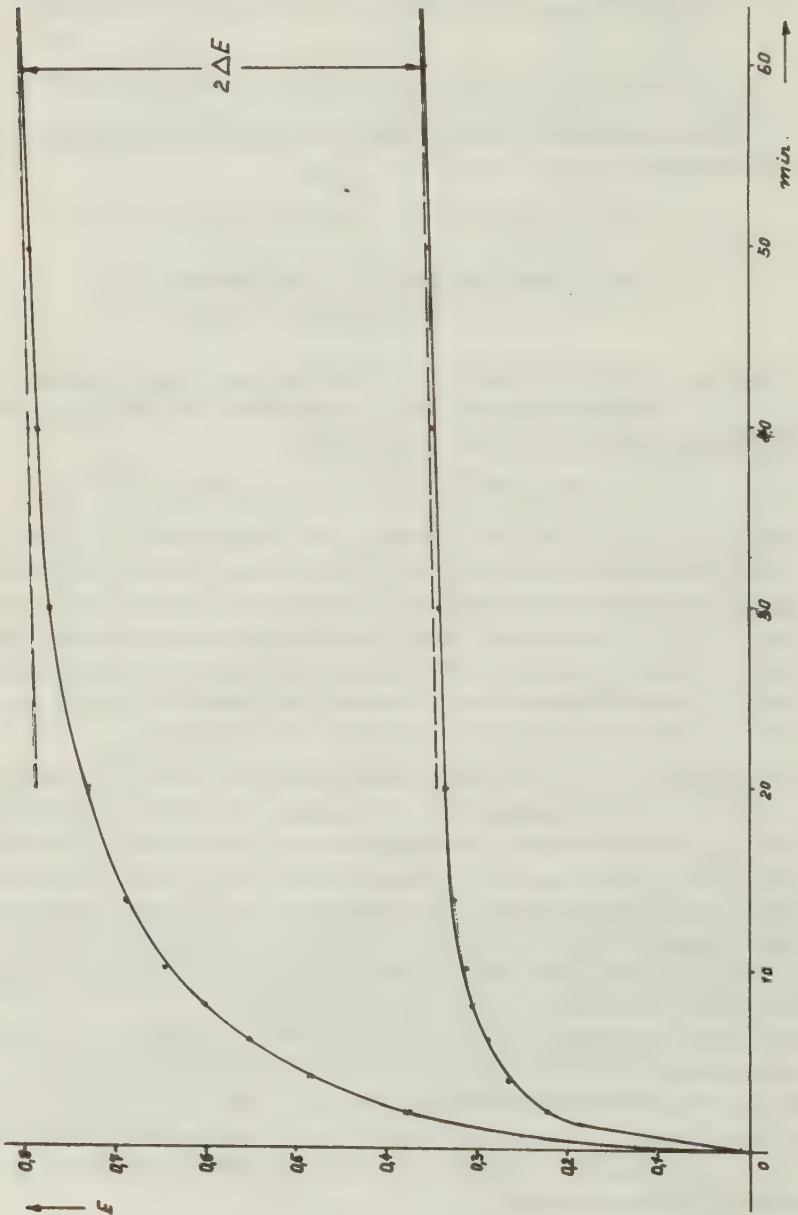
Arbeitsweise: Man legt in Zentrifugenbechern 15 ml eisgekühlte Per-chlorsäure vor und bestimmt das Gewicht von Gefäß und Inhalt zusammen mit einem Glasstäbchen zum Durchmischen (= Gewicht ohne Blut = GoB). Sofort nach der Entnahme werden etwa 4,5 ml Blut in die Per-chlorsäure eingebracht und mit ihr durchmischt. Anschliessend wird eine Rück-wägung vorgenommen (= Gewicht mit Blut = GmB). Das genaue Blutvolumen lässt sich nun durch Division der Differenz beider Gewichtsbestimmungen durch die mittlere Dichte von Blut ($d = 1,06$) berechnen.

Nach der Rückwaage wird das Perchlorsäure-Blut-Gemisch in einer Kühl-zentrifuge bei ca. -10°C und etwa 40000 g ($g = \text{Erdbeschleunigung} = 981\text{ cm} \cdot \text{sec}^{-2}$) 10 Minuten lang zentrifugiert. Der klare Überstand wird nun in ein trockenes Glas dekantiert und mit K_2CO_3 -Lösung bis zu einem pH-Wert von 6,0 zurücktitriert. Der K_2CO_3 -Verbrauch ist bei der Berechnung der Ver-dünnung zu berücksichtigen.

ABBILDUNG 4

Kinetik eines Milchsäuretestes

Extinktionsmessung bei doppelter Empfindlichkeit und 366 m μ



Für einen Bestimmungsansatz werden nacheinander in ein Reagenzglas folgende Substanzen pipettiert:

Glycinpuffer	2,0 ml
Überstand	0,2 ml
LDH	0,03 ml
DPN ⁺	0,2 ml
Ansatzvolumen	2,43 ml

Der Reaktionsablauf beginnt mit der Zugabe von DPN⁺.

Für jede Messreihe ist ein Leerwert anzusetzen, bei dem man anstelle des Überstandes 0,2 ml aqua bidest. einpipettiert.

Den Bestimmungsansatz lässt man bei konstanter Temperatur von 22°C genau 60 Minuten stehen und liest dann in 10 mm-Küvetten gegen Wasser als Blindwert die Extinktion im Photometer bei 366 m μ ab. Festzustellen ist die Differenz zwischen Test- und Leerwert. Wie aus dem dargestellten Reaktionsverlauf (Abb.4) zu ersehen ist, geht zwischen der 50. und 60. Minute die durch das Lactat bedingte Extinktionsänderung nach dessen vollständigem Umsatz in eine Gerade über. Diese zeigt, wie auch der parallele Verlauf der Leerwertskurve, eine anhaltende, geringfügige Extinktionsänderung, den sog. Schleich. Durch Subtraktion des Leerwertes vom Testwert und unter Berücksichtigung einer eventuellen unterschiedlichen Eigenextinktion der Küvetten erhält man die wahre, dem Milchsäuregehalt entsprechende Extinktionsgrösse ΔE .

Durch Doppelbestimmungen bei der Untersuchung der Lactatkonzentration wird die Fehlerbreite zusätzlich eingeschränkt.

An Reagenzien werden benötigt:

- 1) Glycin-Puffer: eine Lösung von 0,5 molarem Glycin und 0,4 molarem Hydrazin mit einem pH-Wert 9. Neben der Neutralisationswirkung auf die Perchlorsäure dient der Puffer der Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes durch Bildung von Pyruvat-Hydrazon.
- 2) Diphosphopyridinnucleotid (DPN⁺) in 0,027 molarer Lösung.
- 3) Lactatdehydrogenase (LDH) als Suspension von 2 mg Enzymprotein im ml.
- 4) Perchlorsäure in 6 %-iger Lösung, hergestellt aus der handelsüblichen 70 %-igen Säure der Dichte 1,67.

Berechnungsbeispiel:

ΔE der Doppelbestimmung 0,078/0,080; Mittelwert 0,079;

Gesamtblutmenge: $\frac{GmB - GoB}{1,06} = \frac{36,02 - 31,27}{1,06} = 4,49$ ml

Gesamtüberstand: (15 ml Perchlorsäure, 4,49 ml Blut,
0,68 ml K₂CO₃) = 20,18 ml

Ansatzvolumen (v) = 2,43 ml

Mol. Gew. Milchsäure = 90 ml

Wie schon bei der Glukosebestimmung ausgeführt, fusst die Berechnung der Konzentration einer Substanz aus ihrer Absorption auf dem Labert-Beer'schen Gesetz. Da bei der Milchsäurebestimmung die Absorption von $\text{DPNH} + \text{H}^+$ gemessen wird, das bei einer Wellenlänge von $360 \text{ m}\mu$ denselben molaren Extinktionskoeffizienten wie $\text{TPNH} + \text{H}^+$ aufweist, kann nach der auf Seite 16 abgeleiteten Formel gerechnet werden.

Milchsäuregehalt im Ansatzvolumen (v):

$$G = \frac{\Delta E \cdot d}{\epsilon \cdot d} (\text{Mol}) = \frac{0,079 \cdot 2,43}{3,3 \cdot 10^6 \cdot 1} (\text{Mol});$$

Umgerechnet von 0,2 ml Überstand auf 20,18 ml, was dem Milchsäuregehalt von 4,49 ml Blut entspräche, lautet der Berechnungsansatz:

$$G = \frac{0,079 \cdot 2,43 \cdot 20,18}{3,3 \cdot 1 \cdot 0,2} (\mu\text{Mol}); \text{ ausgedrückt in mg}\%$$

$$G = \frac{0,079 \cdot 2,43 \cdot 20,18 \cdot 100 \cdot 90}{3,3 \cdot 1 \cdot 0,2 \cdot 4,49 \cdot 1000} (\text{mg}\%).$$

Die gleichbleibenden Faktoren obiger Formel lassen sich zu einer Konstanten $K = 33,15$ zusammenfassen.

$$G = \frac{0,079 \cdot 20,18}{4,49} \cdot 33,15 = 11,8 (\text{mg}\%)$$

Prüfung der Methode:

Über die Zuverlässigkeit der Messergebnisse geben folgende methodische Prüfungen Auskunft:

- 1) Bestimmung der Varianz und der Standardabweichung vom Mittelwert aus einer Mehrfachbestimmung:

10-fach-Bestimmung aus einem Gesamtüberstand:

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 1) 7,2 mg% Milchsäure | 6) 6,8 mg% Milchsäure |
| 2) 7,1 mg% " | 7) 7,2 mg% " |
| 3) 7,4 mg% " | 8) 7,0 mg% " |
| 4) 7,2 mg% " | 9) 7,2 mg% " |
| 5) 6,8 mg% " | 10) 7,2 mg% " |

Aus der Vielfachbestimmung errechnet sich eine Varianz $s^2 = 0,0365$, eine Standardabweichung $s = \pm 0,19$. Die Streuung der Einzelmessung vom Mittelwert $\bar{x} = 7,11 \text{ mg}\%$ beträgt also $\pm 0,19 \text{ mg}\%$, was einer Fehlerbreite von $\pm 2,7 \%$ entspricht. Bei Doppelbestimmung $\pm 2,7 = \pm 1,91 \%$.

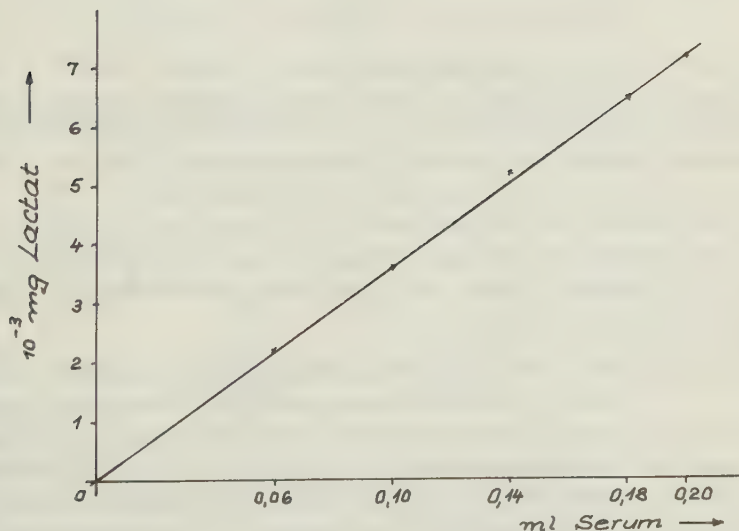
$\sqrt{2}$

- 2) Aufstellung einer Eichkurve aus verschiedenen Volumina desselben Überstandes, wobei die bis zum Einsatzvolumen von 0,2 ml fehlende Menge durch aqua bidest. ergänzt wird. Wie Abb.(5) zeigt, verläuft die Eichkurve linear, d.h. die gemessene Lactatmenge ist in unserem Messbereich proportional der eingesetzten Testmenge.

Überstand (ml)	aqua bidest. (ml)	Lactat (mg)
0,06	0,14	$2,25 \cdot 10^{-3}$
0,10	0,10	$3,56 \cdot 10^{-3}$
0,14	0,06	$5,17 \cdot 10^{-3}$
0,18	0,02	$6,52 \cdot 10^{-3}$
0,20	0,00	$7,15 \cdot 10^{-3}$

ABBILDUNG 5

Eichkurve der Milchsäurebestimmung
im Bereich von 4,38 mg% bis 14,6 mg%



- 3) Recovery-Test, bei welchem ein abgemessener Milchsäurezusatz wiedergefunden werden muss. Es wird bei der Durchführung wie folgt vorgegangen: in der zur Enteiweissung nötigen Perchlorsäure wird eine gemessene Lactatmenge gelöst und dann das Blut mit bekanntem Milchsäuregehalt zugesetzt. Die nun bestimmte Lactatmenge muss dem errechneten Sollwert entsprechen.

Lactatmenge in 6,05 ml Vollblut	Lactatzusatz in 15 ml Perchlorsäure	errechneter Sollwert	gefundene Lactatmenge
5,47 μMol	4,75 μMol	14,22 μMol	13,91 μMol d.i. 98 % des Sollwertes

Der Wiederfindungsversuch beweist eine quantitative Erfassung der zugesetzten Milchsäure bei unserer Bestimmungsmethode.

BESTIMMUNG DER BRENZTRAUBENSÄUREKONZENTRATION MIT LACTATDEHYDROGENASE

Prinzip: Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Hydrierung von Brenztraubensäure (Pyruvat) zu Milchsäure (Lactat) nach der Gleichung



Das Gleichgewicht liegt dabei soweit auf der Seite von Lactat und DPN^+ , dass bei Überschuss an $\text{DPNH} + \text{H}^+$ und bei schwach saurer Reaktion Pyruvat in kurzer Zeit quantitativ in Lactat umgesetzt wird. Das im Verlauf der Reaktion als Wasserstoffdonator fungierende DPNH wird in stöchiometrischem Verhältnis (1 Mol DPNH auf 1 Mol Pyruvat) umgesetzt und dient als Messgrösse.

Der Test erfasst, soweit bisher bekannt, nur Pyruvat und in langsamer Reaktion auch Hydroxybrenztraubensäure. Wieweit jedoch Hydroxy-Pyruvat im Stoffwechsel der Organe eine Rolle spielt und daher im Blut vorkommt, ist noch ungeklärt (Biochemica Boehringer).

Arbeitsweise: Die Unbeständigkeit der Brenztraubensäure erfordert eine sofortige Pyruvatbestimmung nach der Enteiweissung, deren Durchführung bereits bei der Methodik der Milchsäurebestimmung beschrieben wurde, zumal die Untersuchung beider Substanzen aus dem gleichen Überstand erfolgt. Um den Verlust an Pyruvat bei der Aufarbeitung möglichst klein zu halten, werden bei der Bestimmung der arterio-venösen Differenzen jeweils die ent-

sprechenden Überstände aus dem arteriellen und venösen Blut direkt hintereinander zurücktitriert und analysiert.

Für einen Bestimmungsansatz werden folgende Substanzen nacheinander in eine 20 mm-Küvette pipettiert:

TRAM-Puffer	1,4 ml
Überstand	2,5 ml
DPNH+H ⁺	0,05 ml
LDH	0,05 ml
Ansatzvolumen	4,00 ml

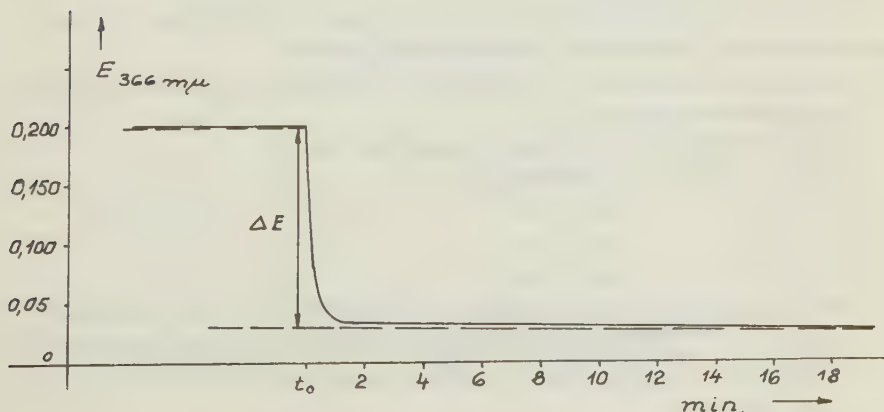
Nach der Zugabe von DPNH+H⁺ werden die eingebrachten Substanzen durch Umkippen der geschlossenen Küvette durchmischt, diese in das Photometer gestellt; sobald sich ein konstanter Vorlauf eingestellt hat, wird die Bestimmungsreaktion durch Zugabe von LDH gestartet. Der Verdünnungseffekt. des LDH-Zusatzes wird für jede Messreihe einmal abgelesen.

Wie der graphisch dargestellte Reaktionsablauf (Abb. 6) zeigt, kommt es bei der Messung der Pyruvatkonzentration auch nach mehreren Minuten nicht zu einem Reaktionsstillstand, sondern zu einer anhaltenden geringfügigen Extinktionsänderung, dem sog. Schleich.

Dieser wird bei der Pyruvat-bedingten Extinktionsabnahme durch Extrapolieren berücksichtigt. Hierzu verlängert man den linearen Ast der Kurve (zwischen 8. und 18. Minute) rückwärts bis zur Zeit t_0 . Der Schnittpunkt mit Ordinate in t_0 ergibt den richtigen Endwert und damit die wahre Extinktionsänderung ΔE an.

ABBILDUNG 6

Kinetik eines Brenztraubensäuretestes mit graphischer Endwertbestimmung



An Reagenzien werden benötigt:

- 1) Triäthanolamin-Puffer (0,4 molar, pH 7,6) als Reaktionsmedium und zur Neutralisation der überschüssigen Perchlorsäure;
- 2) Reduz. Diphosphopyridinnucleotid ($\text{DPNH} + \text{H}^+$) in 0,003 mol. Lösung;
- 3) Lactatdehydrogenase (LDH) als Suspension von 0,75 mg Enzymprotein im Milliliter;
- 4) Perchlorsäure in 6 %-iger Lösung, hergestellt aus der handelsüblichen 70 %-igen Säure ($d = 1,67$).

Die Berechnung der Pyruvatkonzentration erfolgt in gleicher Weise wie bei der Lactatbestimmung (siehe S. 21).

Berechnungsbeispiel:

Veränderliche Grössen:	ΔE	0,055
	Gesamtüberstand	20,93 ml
	Blutmenge	4,43 ml
Gleichbleibende Grössen:	Ansatzvolumen (v)	4 ml
	Schichtdicke	2 cm
	Mol. Gew. Pyruvat	88

Setzt man die Grössen analog der Lactatbestimmung ein, erhält man folgende Gleichung:

$$G = \frac{0,055 \cdot 4 \cdot 20,93 \cdot 88 \cdot 100}{3,3 \cdot 2 \cdot 2,5 \cdot 4,43 \cdot 1000} \text{ (mg\%)}$$

Fast man die unveränderlichen Grössen zusammen, erhält man einen konstanten Faktor $K = 2,13$; die Berechnungsformel lautet dann vereinfacht:

$$G = \frac{0,055 \cdot 20,93}{4,43} \cdot 2,13 = 0,52 \text{ (mg\%)}$$

Prüfung der Methode:

Die erhaltenen Messergebnisse werden auf ihre Zuverlässigkeit mit den bereits erwähnten methodischen Untersuchungen geprüft:

- 1) Bestimmung der Varianz und Standardabweichung vom Mittelwert aus einer Mehrfachbestimmung:

Mehrfachbestimmung aus einem Gesamtüberstand:

Pyruvat (mg%)	Pyruvat (mg%)
1) 0,72	4) 0,69
2) 0,71	5) 0,70
3) 0,69	6) 0,69

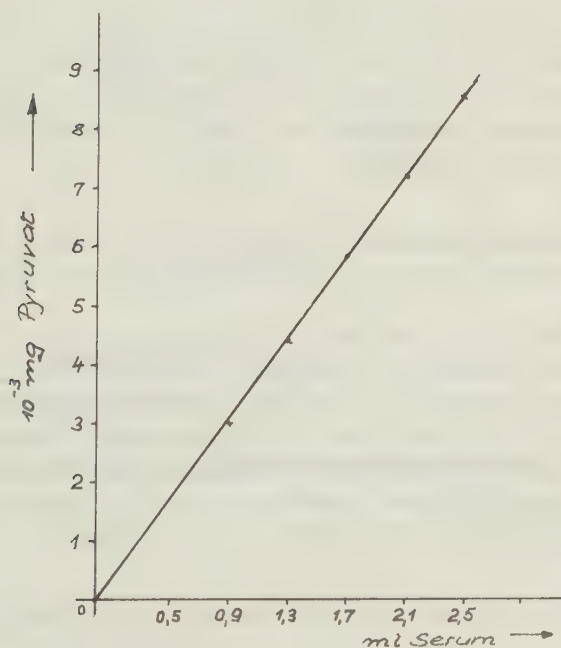
Die Berechnung liefert eine Varianz $s^2 = 0,00016$ und eine Standardabweichung $s = \pm 0,013$; daraus ergibt sich eine Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert $\bar{x} = 0,7$ mit $\pm 0,013$, was einem mittleren Fehler von 1,9 % entspricht.

- 2) Aufstellung einer Eichkurve aus verschiedenen Volumina desselben Überstandes; um ein konstantes Einsatzvolumen von 2,5 ml zu erreichen, wird die fehlende Menge mit aqua bidest. ergänzt. Die Eichkurve verläuft linear (Abb. 7); daraus ergibt sich eine proportionale Abhängigkeit zwischen gemessener und eingesetzter Pyruvatmenge in dem für uns in Betracht kommenden Messbereich.

Überstand (ml)	aqua bidest. (ml)	Pyruvat (mg)
0,9	1,6	2,99 10^{-3}
1,3	1,2	4,36 10^{-3}
1,7	0,8	5,87 10^{-3}
2,1	0,4	7,15 10^{-3}
2,5	0,0	8,47 10^{-3}

ABBILDUNG 7

Eichkurve für die Pyruvatbestimmung im Bereich von 0,6 mg% - 1,7 mg%



- 3) Recovery-Test, bei diesem muss ein abgemessener Pyruvatzusatz bei der Bestimmung im Blut wiedergefunden werden. Die praktische Durchführung ist folgende: in dem zur Enteiweissung nötigen Volumen Perchlorsäure wird eine abgemessene Menge Brenztraubensäure gelöst und dann Blut mit bekanntem Pyruvatgehalt eingemischt. Die nun gemessene Gesamtkonzentration muss dem errechneten Sollwert entsprechen.

Pyruvatmenge in 4,81 ml Vollblut	Pyruvatzusatz in 15 ml Perchlorsäure	errechneter Sollwert	gefundene Pyruvatmenge
548 nMol	288 nMol	836 nMol	819 nMol d. i. 98,0 % des Sollwertes

Wie der Recovery-Test zeigt, erfasst die angewandte Bestimmungsmethode die zugesetzte Brenztraubensäure quantitativ.

Statistische Berechnung

Die statistische Berechnung der Messergebnisse erfolgte nach den für die Normalverteilung geltenden Regeln:

Mittelwert ($\bar{x}$):
$$\frac{1}{n} \cdot \sum x_i$$

Varianz (s^2):
$$\frac{1}{n-1} \cdot (\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i)$$

Mittlere Abweichung der Einzelmessung = Standardabweichung (Dispersion)
$$(s): \pm \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot (\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i)}$$

Mittlere Abweichung des Mittelwertes
$$(\mu): \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$$

x_i = Einzelmessung

n = Anzahl der Einzelmessungen

Zur Beurteilung eines Unterschiedes zwischen zwei Messreihen wird der Quotient $\frac{D}{E(D)}$ gebildet;

D = Differenz der ausgeglichenen Mittelwerte ($\bar{x}_I - \bar{x}_{II}$)

$$\mathfrak{E}(D) = \pm \sqrt{\mu_I^2 + \mu_{II}^2}$$

Es gilt folgende Beziehung:

$$\frac{D}{\mathfrak{E}(D)} < 2 \quad \text{kein statistischer Unterschied;}$$

$$\frac{D}{\mathfrak{E}(D)} \geq 2 \text{ aber } < 3 \quad \text{Unterschied wahrscheinlich;}$$

$$\frac{D}{\mathfrak{E}(D)} > 3 \quad \text{statistisch sicherer Unterschied vorhanden.}$$

ERGEBNISSE

Unsere Ergebnisse wurden in zwei Untersuchungsreihen von 41 bzw. 43 Patienten gewonnen, bei denen wir die arterio-hirnvenöse Differenz von Glukose, Milchsäure und Brenztraubensäure bestimmt hatten. Es handelt sich um Kranke, bei denen mit der Hirndurchblutungsmessung eine cerebrale Gefässerkrankung gesichert oder ausgeschlossen werden sollte.

MESSUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON GLUKOSE MIT DER GLUKOSEOXIDASE (GOD)-PEROXIDASE (POD) FERMENTREAKTION

Wir bestimmten bei 41 Patienten die arterio-hirnvenöse Differenz (AVD) von Glukose mit der auf Seite 9/10 ausführlich angegebenen Methode. Bei dieser Untersuchungsreihe nahmen wir Blutproben unmittelbar vor und sofort nach der Hirndurchblutungsmessung ab, so dass wir zwei Werte der AVD von Glukose erhielten, die einen zeitlichen Abstand von 20 Minuten aufwiesen. Dabei sollte festgestellt werden, ob im Verlauf dieser Zeit eine Änderung der Stoffwechselgrößen eintritt und ob die Zirkulationsmessung als solche von Einfluss ist.

Die Bestimmung der a-v Glukosedifferenz und der Glukoseaufnahme im

Gehirn liess erkennen, dass die Werte von Person zu Person relativ hohe Schwankungen aufwiesen. Ohne Berücksichtigung der klinischen Diagnose und der Hirndurchblutungsgrösse ergab sich für die AVD von Glukose ein Mittelwert von 10,0 mg% ($s = \pm 3,22$ mg%, $\mu = \pm 0,5$ mg%) und für die Glukoseaufnahme ein Wert von 5,66 mg/100 g.min ($s = \pm 2,30$ mg/100 g.min, $\mu = 0,36$ mg/100 g.min) vor der Messung des Hirndurchblutungsvolumens; gleich danach betrug die mittlere a-v Differenz 9,7 mg% ($s = \pm 3,09$ mg%, $\mu = \pm 0,48$ mg%) und die Glukoseaufnahme 5,45 mg% ($s = \pm 2,00$ mg/100 g.min, $\mu = 0,31$ mg/100 g.min). Es ergab sich keine statistisch signifikante Differenz der Werte vor und nach der Zirkulationsmessung.

Um die Schwankungen von Person zu Person zu eliminieren bzw. ihre Ursache abzuklären, haben wir im folgenden eine Aufgliederung des Untersuchungsgutes nach der klinischen Diagnose und der cerebralen Zirkulationsgrösse vorgenommen und die Messwerte in drei Gruppen mit normaler, verminderter Hirndurchblutung (HD) und gesteigerter HD bei Hyperthyreose unterteilt.

Gruppe I: normale cerebrale Zirkulationsverhältnisse (vgl. Tbl.I)

Bei diesem Patientenkreis von 27 Personen mit einem Durchschnittsalter von 47,8 Jahren waren vor allem chron. Kopfschmerzen und Schwindelgefühl die Hauptindikation der vorgenommenen Untersuchungen; sie lieferten folgende Ergebnisse:

Die mittlere AVD von Glukose betrug vor der HD-Messung 10,0 mg% mit einer mittleren Abweichung des Einzelergebnisses (s) von $\pm 3,18$ mg% und einer mittleren Abweichung des Mittelwertes (μ) von $\pm 0,61$ mg%. Nach der Zirkulationsmessung, also 20 Minuten später lag die AVD bei 9,95 mg% bei einem s von $\pm 2,88$ mg% und μ von $\pm 0,55$ mg%. Korreliert man diese Werte mit dem gleichzeitig bestimmten Hirndurchblutungsvolumen von 56,8 ml/100 g.min im Mittel, so ergibt sich eine Glukoseaufnahme des menschlichen Gehirns von 5,69 mg pro 100 gr Hirnsubstanz und Minute ($s = \pm 1,89$ mg/100 g.min, $\mu = \pm 0,36$ mg/100 g.min) vor und 5,61 mg/100 g.min ($s = \pm 1,61$ mg/100 g.min, $\mu = \pm 0,31$ mg/100 g.min) nach der HD-Messung. Statistisch besteht zwischen beiden Werten kein signifikanter Unterschied

$$\left(\frac{D}{E(D)} = 0,1\right).$$

Die gleichzeitig durchgeführte Sauerstoff (O_2)-Analyse im arteriellen und hirnvenösen Blut ergab eine a-v Sauerstoffdifferenz von 6,6 Vol% im Mittel und ermöglichte die Berechnung der O_2 -Aufnahme des Hirngewebes. Diese be-

trug durchschnittlich 3,73 ml/100 g.min (vgl. Tbl.I). Aus diesen Angaben kann man den Quotienten $Q = \text{Glukoseverbrauch zu Sauerstoffverbrauch des Gehirns}$ berechnen. Für Q ergab sich bei dieser Normalserie im Mittel der Wert 1,50 bzw. 1,52 nach 20 Minuten (vgl. Tbl.A im Anhang).

Gruppe II: verminderte cerebrale Zirkulation (vgl. Tbl.II)

In dieser Gruppe fassen wir acht Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 59,5 Jahren zusammen, die klinisch vorwiegend das Bild der Cerebralsklerose boten und deren Hirndurchblutung eindeutig herabgesetzt war.

Die AVD von Glukose betrug bei dieser Serie vor der HD-Messung im Mittel 8,50 mg% ($s = \pm 3,6$ mg%, $\mu = \pm 1,27$ mg%), nach 20 Minuten war sie auf 8,60 mg% ($s = \pm 3,51$ mg%, $\mu = \pm 1,24$ mg%) geringfügig, aber nicht statistisch signifikant angestiegen ($\frac{D}{\epsilon(D)} = 0,05$). Unter Berücksichtigung der gleichzeitig gemessenen cerebralen Durchblutungsgrösse von 39,9 ml/100 g.min im Mittel errechnete sich ein mittlerer Glukoseverbrauch von 3,35 mg/100 g.min ($s = \pm 1,33$ mg/100 g.min, $\mu = 0,47$ mg/100 g.min) bzw. 3,33 mg/100 g.min ($s = \pm 1,15$ mg/100 g.min, $\mu = 0,40$ mg/100 g.min). Die Werte vor der Durchblutungsmessung und 20 Minuten später zeigten statistisch keinen Unterschied ($\frac{D}{\epsilon(D)} = 0,03$), weisen aber zur Normalserie eine signifikante Verminderung auf ($\frac{D}{\epsilon(D)} = 4,3$).

TABELLE I

Arterio-hirnenöse Glukosedifferenz und Glukoseaufnahme des Gehirns bei 27 Patienten
ohne Anhalt für eine stärkere Hirnarteriosklerose ("Normalserie")

Lfd. Nr.	Alter	Vor der HD-Messung			Nach der HD-Messung			HD	O ₂ -Verbrauch (ml/100 g. min)
		A (mg%)	V (mg%)	Verbrauch (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)		
1.	56	108,0	100,0	8,0	4,80	94,0	88,0	6,0	3,60
2.	57	108,0	93,5	14,5	8,15	98,5	88,5	10,0	5,61
3.	45	87,1	78,5	8,6	5,11	88,1	77,2	10,9	6,50
4.	68	110,4	104,7	5,7	3,14	96,6	91,3	5,3	2,93
5.	60	98,5	83,0	15,5	8,10	107,1	91,5	15,6	8,15
6.	44	79,2	66,6	12,6	7,36	59,4	44,5	8,9	5,20
7.	32	123,3	115,0	8,3	4,72	111,5	100,5	11,0	6,25
8.	55	103,4	96,7	6,7	4,39	102,8	96,6	6,2	4,06
9.	47	102,0	88,6	13,4	8,00	102,2	92,7	9,5	5,66
10.	57	87,0	79,4	7,6	4,32	91,5	79,4	12,1	5,66
11.	46	93,9	79,3	14,6	8,40	94,0	78,9	15,1	8,70
12.	53	84,6	76,7	7,9	3,77	92,4	82,9	9,5	4,52
13.	58	93,7	79,5	14,2	6,72	95,7	84,3	11,4	5,40
14.	50	88,0	77,5	10,5	6,25	89,3	77,1	11,2	6,66
15.	21	91,5	76,2	15,3	9,74	89,4	79,6	9,8	6,25
16.	26	84,3	77,5	6,8	4,19	92,4	82,0	10,4	6,41
17.	58	75,6	68,6	10,0	5,82	78,6	68,8	9,8	5,71
18.	23	69,5	60,5	9,0	4,92	74,0	64,0	10,0	5,47
19.	46	74,0	67,8	6,2	3,14	85,7	71,5	14,2	7,20
20.	51	81,3	75,7	5,6	3,46	82,5	73,0	3,5	2,16
21.	50	108,0	94,0	14,0	8,82	179,6	166,5	13,1	8,25
22.	52	75,5	67,2	8,3	5,13	65,0	58,8	6,2	3,83
23.	23	72,0	63,0	9,0	6,34	72,8	62,7	10,1	7,10
24.	57	87,5	79,5	8,0	3,85	91,0	81,0	10,0	4,81
25.	-	91,0	80,3	10,7	5,19	94,0	82,0	12,0	5,82
26.	67	103,0	91,0	12,0	5,97	99,5	90,2	9,3	4,63
27.	42	147,0	139,0	8,0	4,08	131,0	123,5	7,5	3,81
	47,8	93,6	83,6	10,0	5,69 [†]	94,50	84,55	9,95	5,61 [†]
				$\bar{x} = +3,18$	$s = +1,89$			$s = +2,88$	$s = +5,98$
				$\mu = +0,61$	$\mu = +0,36$			$\mu = +0,31$	$\mu = +0,11$

$\frac{D}{\bar{x}(D)} = 0,1$ = kein statistisch signifikanter Unterschied

TABELLE II

Arterio-hirnvenöse Glukosedifferenz und Glukoseverbrauch bei acht Kranken
mit verminderter Hirndurchblutung

Alter	Vor der HD-Messung				HD	O ₂ -Aufnahme
	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Aufnahme (mg/100 g. min)		
1.	62	106,0	97,0	9,0	4,14	45,9
2.	60	80,0	67,5	12,5	4,90	39,2
3.	65	138,5	136,5	2,0	0,81	40,6
4.	62	96,8	87,1	9,7	4,27	44,1
5.	25	80,3	68,0	12,3	4,16	33,9
6.	67	85,0	77,2	7,8	2,20	28,2
7.	70	108,0	102,0	6,0	3,13	52,1
8.	65	89,5	80,5	9,0	3,23	35,9
	59,5	98,0	89,5	8,5	3,35	39,9
			s = +3,6	s = +1,33	s = +7,74	s = +0,29
			μ = +1,27	μ = +0,47	μ = +2,83	μ = +0,10

	Nach der HD-Messung			
	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Aufnahme (mg/100 g. min)
1.	99,3	89,5	9,8	4,50
2.	73,5	68,0	5,5	2,61
3.	141,0	137,0	4,0	1,63
4.	93,8	85,5	8,3	3,66
5.	82,0	66,8	15,2	5,15
6.	92,0	82,0	10,0	2,82
7.	110,0	104,0	6,0	3,13
8.	94,0	84,0	10,0	3,59
	98,5	89,6	8,6	3,33
			s = +3,51	s = +1,15
			μ = +1,24	μ = +0,40

Die Relation von Glukoseaufnahme zu Sauerstoffverbrauch des Gehirns, ausgedrückt durch den Quotienten Q, beträgt bei dieser Gruppe 1,21 bzw. 1,23. (vgl. auch Tbl. C im Anhang)

Gruppe III:

gesteigerte cerebrale Durchblutung bei Hyperthyreose
(vgl. Tbl. III)

Bei sechs Patienten unserer Messreihe, die an einer Hyperthyreose erkrankt waren, lag die cerebrale Zirkulation über der Norm und betrug 73,1 ml/100 g.min. Das Durchschnittsalter war 48,6 Jahre.

Wir bestimmten eine mittlere a-v Glukosedifferenz von 11,90 mg% ($s = \pm 2,29$ mg%, $\mu = \pm 0,93$ mg%) vor der HD-Messung und 10,60 mg% ($s = \pm 3,34$ mg%, $\mu = \pm 1,36$ mg%) nach 20 Minuten.

Setzt man diese Werte mit der cerebralen Zirkulationsgrösse in Beziehung, ergab sich ein mittlerer Glukoseverbrauch des Gehirns von 8,59 mg/100 g.min ($s = \pm 1,55$ mg/100 g.min, $\mu = \pm 0,63$ mg/100 g.min), der nach 20 Minuten anscheinend auf 7,55 mg/100 g.min ($s = \pm 2,00$ mg/100 g.min, $\mu = \pm 0,81$ mg/100 g.min) abfiel, doch besteht für den Unterschied keine statistische Signifikanz ($\frac{D}{\Sigma(D)} = 0,9$). Ein Vergleich mit der Normalserie weist

jedoch einen sicheren Glukosemehrerbrauch auf ($\frac{D}{\Sigma(D)} = 3,0$).

Der errechnete Quotient Q ($\frac{\text{Glukoseaufnahme}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$) ergab die Werte 2,11 bzw.

1,93. (vgl. auch Tbl. E im Anhang).

TABELLE III

Arterio-hirnvenöse Glukosedifferenz und Glukoseverbrauch
bei sechs Patienten mit gesteigerter Hirndurchblutung bei Hyperthyreose

Alter	Vor der HD-Messung				HD	O ₂ -Aufnahme
	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Aufnahme (mg/100 g.min)		
1.	51	102,5	89,0	13,5	9,14	67,7
2.	49	97,5	82,5	15,0	8,72	58,1
3.	60	113,0	100,0	13,0	11,28	86,6
4.	34	92,4	83,3	9,1	6,90	75,9
5.	50	96,3	84,9	11,5	7,65	66,5
6.	48	74,6	65,2	9,4	7,90	84,2
	48,6	96,0	84,1	11,9	8,59	73,1
			$s = \pm 2,29$	$s = \pm 1,55$	$s = \pm 11,3$	$s = \pm 0,34$
			$\mu = \pm 0,93$	$\mu = \pm 0,63$	$\mu = \pm 4,6$	$\mu = \pm 0,15$

	A	Nach der HD-Messung		
		V	AVD	Aufnahme
	(mg%)	(mg%)	(mg%)	(mg/100 g. min)
1.	97,5	85,5	12,0	8,13
2.	96,5	82,7	13,8	8,02
3.	119,5	108,3	11,2	9,70
4.	96,6	91,0	5,6	4,25
5.	103,0	89,5	13,5	8,99
6.	75,0	67,6	7,4	6,23
	98,0	87,4	10,6	7,55
		s = $\pm 3,34$		s = $\pm 2,0$
		μ = $\pm 1,36$		μ = $\pm 0,81$

MESSUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON GLUKOSE MIT DER HEXOKINASE-ZWISCHENFERMENTREAKTION

Mit der Blutzuckerbestimmungsmethode, die auf Seite 14 beschrieben wurde, untersuchten wir bei 41 Personen die arterio-hirnvenöse Differenz (AVD) von Glukose. Die Entnahme der Blutproben erfolgte sofort nach der Messung der cerebralen Zirkulation, in deren Rahmen unsere Arbeit durchgeführt wurde. Auf eine zweite Probeentnahme vor der HD-Analyse wurde verzichtet, nachdem sich gezeigt hatte, dass die Zirkulationsmessung ohne Einfluss auf die Glukoseaufnahme ist (siehe oben).

Fassen wir die Messwerte aller 41 Analysen zusammen, ohne Berücksichtigung der klinischen Diagnose bzw. der cerebralen Zirkulationsverhältnisse, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen: bei einem Durchschnittsalter von 48,4 Jahren betrug der Mittelwert der arterio-hirnvenösen Glukosedifferenz 9,7 mg% (s = $\pm 1,43$ mg%, μ = $\pm 0,22$ mg%). Daraus errechnete sich ein cerebraler Glukoseverbrauch von 4,98 mg/100 g. min (s = $\pm 1,60$ mg/100 g. min, μ = $\pm 0,25$ mg/100 g. min) im Mittel bei einem mittleren Hirndurchblutungsvolumen von 50,6 ml/100 g. min. Der durchschnittliche Sauerstoffverbrauch lag bei 3,49 ml/100 g. min; daraus ergab sich ein Q (Glukoseaufnahme/Sauerstoffaufnahme) von 1,42 mg/ml.

Auch bei dieser Untersuchungsserie nahmen wir eine Gliederung nach dem Krankheitsbild und der Grösse der Hirndurchblutung vor.

Gruppe I:
normale cerebrale Zirkulation
(vgl. Tbl. IV)

In dieser Gruppe fassen wir 32 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 47,6 Jahren zusammen, die trotz Verschiedenheit der Beschwerden (Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsschwäche etc.) normale Hirndurchblutungsverhältnisse aufwiesen.

Wie Tabelle IV zeigt, kamen wir zu folgenden Messergebnissen: Der Mittelwert der a-v Glukosedifferenz betrug $9,9 \text{ mg}\%$ mit einer mittleren Abweichung des Einzelwertes (Dispersion) $s = \pm 1,64 \text{ mg}\%$ und einer mittleren Abweichung des Mittelwertes μ von $\pm 0,29 \text{ mg}\%$. Berechnet man den Glukoseverbrauch aus der AVD mit Hilfe der HD-Grösse ($53,2 \text{ ml}/100 \text{ g. min}$), so erhält man als Mittel einen Wert von $5,20 \text{ mg Glukose pro } 100 \text{ gr Hirnsubstanz in der Minute}$ mit einer Standardabweichung s von $\pm 0,96 \text{ mg}/100 \text{ g. min}$ und einer Mittelwertsabweichung μ von $\pm 0,17 \text{ mg}/100 \text{ g. min}$.

Die gleichzeitig gemessene Sauerstoffdifferenz des arteriellen und hirnenvenösen Blutes ermöglichte eine Berechnung der cerebralen Sauerstoffaufnahme von $3,66 \text{ ml}/100 \text{ g. min}$. Aus dieser Grösse ergibt sich ein Q (Glukoseaufnahme/ O_2 -Aufnahme) von $1,42 \text{ mg/ml}$. (vgl. auch Tbl. B im Anhang)

TABELLE IV

Arterio-hirnvenöse Glukosedifferenz und Glukoseverbrauch bei 32 Patienten
mit normaler cerebraler Zirkulationsgrösse

	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Aufnahme (mg/100 g. min)	HD (ml/100 g. min)	O ₂ -Aufnahme (ml/100 g. min)
1.	49	89,9	76,4	13,5	6,25	46,3	3,33
2.	56	88,5	79,0	9,5	4,86	51,2	3,79
3.	55	83,0	74,0	9,0	5,53	61,5	3,69
4.	36	102,0	89,5	12,5	6,10	48,9	3,81
5.	47	119,0	111,0	8,0	4,16	52,0	3,59
6.	61	103,0	93,0	10,0	4,63	46,3	3,40
7.	41	76,0	62,0	14,0	6,27	44,8	4,39
8.	67	97,5	88,5	9,0	4,90	54,5	3,32
9.	27	92,0	82,0	10,0	5,50	55,9	3,80
10.	31	90,0	81,0	9,0	4,93	54,8	3,72
11.	41	81,0	70,5	10,5	5,63	53,6	3,64
12.	49	83,0	75,0	8,0	5,54	69,3	4,78
13.	56	87,5	78,5	9,0	5,51	61,2	4,04
14.	29	87,5	79,0	8,5	4,48	52,7	3,16
15.	59	86,5	79,5	7,0	3,80	51,5	3,09
16.	63	90,0	80,5	9,5	5,09	53,6	3,11
17.	59	82,0	73,0	9,0	4,95	55,0	3,68
18.	55	78,5	68,5	10,0	6,00	60,0	3,36
19.	34	85,5	74,0	11,5	6,99	60,8	4,68
20.	24	86,5	76,0	10,5	5,25	50,0	2,85
21.	40	84,5	74,5	10,0	4,53	45,3	3,40
22.	48	92,5	80,5	12,0	5,82	48,5	3,69
23.	44	113,5	104,0	9,5	5,43	57,2	4,86
24.	36	92,5	82,0	10,5	6,17	58,8	3,82
25.	40	91,0	80,5	10,5	4,49	42,7	3,50
26.	54	94,0	82,0	12,0	4,98	41,5	3,15
27.	68	109,0	102,0	7,0	3,77	53,8	2,80
28.	45	86,0	75,0	11,0	5,61	51,0	3,57
29.	37	93,0	86,0	7,0	4,10	58,5	4,45
30.	58	77,0	68,0	9,0	5,55	61,6	3,94
31.	45	88,0	78,5	9,5	5,32	56,0	3,25
32.	69	96,0	86,5	9,5	4,18	44,0	3,56
	47,6	90,8	80,9	9,9	5,20	53,2	3,66
			s = +1,64	s = +0,96		s = +6,26	s = +0,52
			$\mu = \pm 0,29$	$\mu = \pm 0,17$		$\mu = \pm 1,10$	$\mu = \pm 0,09$

Gruppe II:
verminderte Hirndurchblutung
(vgl. Tbl. V)

Bei acht Kranken, deren klinische Diagnose vorwiegend auf Cerebralsklerose lautete, fanden wir die cerebrale Zirkulation deutlich eingeschränkt (37,4 ml/100 g.min). Das Durchschnittsalter war 58,5 Jahre.

Dieser Patientenkreis lieferte bei unserer Untersuchung folgende Messergebnisse: der Mittelwert der arterio-hirnvenösen Glukosedifferenz betrug 8,5 mg% mit einer Standardabweichung s von $\pm 2,3$ mg% und einer Mittelwertsabweichung μ von $\pm 0,8$ mg%. Der Glukoseverbrauch errechnete sich unter Berücksichtigung der cerebralen Zirkulationsgrösse (37,4 ml/100 g.min) auf 3,2 mg Glukose pro 100 gr Hirngewebe und Minute ($s = \pm 0,79$ mg/100 g.min, $\mu = \pm 0,27$ mg/100 g.min). Die Blutzuckeraufnahme war im Vergleich zur Normalserie deutlich -auch auf Grund statistischer Berechnung ($\frac{D}{\xi(D)} = 6$)- vermindert. Der Quotient Glukoseaufnahme/Sauerstoffaufnahme war ebenfalls gegenüber dem der Normalserie mit 1,20 erniedrigt. (vgl. auch Tbl. D im Anhang)

TABELLE V

Arterio-hirnvenöse Glukosedifferenz und Glukoseverbrauch bei acht Kranken
mit verminderter Hirnzirkulation

	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Aufnahme (mg/100 g.min)	HD (ml/100 g.min)	O ₂ -Aufnahme (ml/100 g.min)
1.	52	88,5	77,0	11,5	5,04	43,8	2,94
2.	61	90,0	78,5	11,5	3,24	28,2	2,93
3.	71	84,0	76,0	8,0	2,66	33,2	2,02
4.	49	90,2	85,0	5,2	1,73	33,4	2,51
5.	62	96,5	90,0	6,5	2,64	40,6	3,37
6.	60	83,0	74,0	9,0	3,57	39,3	2,62
7.	41	81,0	73,0	8,0	3,09	38,7	2,59
8.	-	98,5	89,8	8,7	3,64	41,8	2,55
	58,5	88,9	80,4	8,5	3,20	37,4	2,69
			s = +2,3	s = +0,79	s = +4,70	s = +0,39	
			μ = +0,8	μ = +0,27	μ = +1,78	μ = +0,14	

Gruppe III: Hyperthyreose

Es wurde ein Patient mit Hyperthyreose untersucht; er bot eine erhöhte cerebrale Zirkulationsgrösse (72,2 ml/100 g.min). Der Wert der AVD von Glukose betrug 17,0 mg%, daraus errechnete sich durch Korrelation mit der HD eine Glukoseaufnahme von 12,27 mg pro 100 gr Hirnsubstanz und Minute. Q ergab einen Wert von 2,88 mg/ml. Ein statistischer Vergleich mit der Normalserie erscheint bei nur einem Fall nicht sinnvoll. Die Messergebnisse stimmen jedoch mit denen der Tbl. III überein. Die folgende Tabelle VI stellt die untersuchten Grössen dieses Patienten noch einmal synoptisch zusammen.

TABELLE VI

Arterio-hirnvenöse Glukosedifferenz und Glukoseverbrauch
bei einem Patienten mit Hyperthyreose

	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Aufnahme (mg/100 g.min)	HD (ml/100 g.min)	O ₂ -Verbrauch (ml/100 g.min)
1	26	110,0	93,0	17,0	12,27	72,2	4,26

MESSUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON MILCHSÄURE

Die im folgenden dargelegten Ergebnisse haben wir aus zwei Untersuchungsreihen (I u. II) mit 41 bzw. 24 Personen gewonnen. Da bei beiden Serien die gleiche Methode der Milchsäurebestimmung (siehe S. 19) zur Anwendung kam, fassen wir die Messwerte zusammen, werden aber wo nötig auf die Einzelserie Bezug nehmen.

Betrachtet man das gesamte Untersuchungsgut ohne Berücksichtigung des klinischen Bildes bzw. der cerebralen Zirkulationsverhältnisse, so erhält man einen Mittelwert aus 65 Einzelbestimmungen für die arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz von $-0,79 \text{ mg\%}$ ($s = \pm 0,58 \text{ mg\%}$, $\mu = \pm 0,07 \text{ mg\%}$). Daraus errechnet sich durch Korrelation mit dem Hirndurchblutungsvolumen (53,9 ml/100 g.min im Mittel) eine mittlere Lactatabgabe des menschlichen Gehirns von $0,44 \text{ mg}$ pro 100 gr Hirngewebe und Minute ($s = \pm 0,34 \text{ mg/100 g.min}$, $\mu = \pm 0,04 \text{ mg/100 g.min}$). Das Durchschnittsalter dieser Gesamtserie beträgt 50,6 Jahre.

Die bereits im vorangehenden Abschnitt gewählte Gliederung des Krankengutes nach der Höhe der cerebralen Zirkulationsgrösse ist auch bei der Darstellung dieser Messwerte beibehalten.

Gruppe I:
normale cerebrale Zirkulationsgrösse
(vgl. Tbl. VII)

Die arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz beträgt nach unserer Messung an 45 hirn- und stoffwechselgesunden Personen (Durchschnittsalter 46,3 Jahre) im Mittel $-0,76 \text{ mg\%}$ mit einer mittleren Abweichung des Einzelwertes s von $\pm 0,61 \text{ mg\%}$ und einer mittleren Abweichung des Mittelwertes μ von $\pm 0,09 \text{ mg\%}$. Wie aus der Korrelation mit der Hirndurchblutungsgrösse, die sich im Mittel auf $55,6 \text{ ml/100 g.min}$ beläuft, hervorgeht, gibt das menschliche Gehirn nach der von uns bestimmten AVD $0,42 \text{ mg}$ Milchsäure pro 100 gr Hirngewebe in der Minute an das Blut ab ($s = \pm 0,28 \text{ mg/100 g.min}$, $\mu = \pm 0,04 \text{ mg/100 g.min}$).

Gruppe II:
verminderte Hirndurchblutung
(vgl. Tbl. VIII)

In dieser Gruppe fassen wir 13 Patienten mit chronisch verminderter Hirnzirkulation zusammen, deren Altersdurchschnitt bei 60,8 Jahren lag. Bei ihnen war eine mittlere negative AVD für Lactat von $0,62 \text{ mg\%}$ ($s = \pm 0,31 \text{ mg\%}$, $\mu = \pm 0,08 \text{ mg\%}$) festzustellen. Daraus errechnet sich unter Berücksichtigung der HD-Grösse ($38,0 \text{ ml/100 g.min}$ im Mittel) eine Milchsäureabgabe von $0,23 \pm 0,11$ (bzw. $\pm 0,03$) mg pro 100 gr Hirnsubstanz und Minute, die statistisch signifikant unter dem Wert der Normalserie liegt ($\frac{D}{\xi(D)} = 3,8$).

TABELLE VII

Arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz und Milchsäureabgabe des Gehirns
bei 45 Kranken mit normaler cerebraler Zirkulation

Lfd.Nr.	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)	HD (ml/100 g. min)
1.	56	7,0	8,1	-1,1	0,66	60,0
2.	57	8,3	9,2	-0,9	0,50	56,1
3.	45	7,6	8,0	-0,4	0,24	59,5
4.	68	9,3	9,3	+0,0	+0,00	55,2
5.	60	12,0	12,4	-0,4	0,21	52,2
6.	44	9,4	10,1	-0,7	0,41	58,4
7.	32	12,1	12,8	-0,7	0,40	56,9
8.	55	5,4	5,8	-0,4	0,26	65,5
9.	47	5,2	6,1	-0,9	0,54	59,6
10.	56	6,5	9,4	-2,9	1,65	56,9
11.	46	10,2	11,1	-0,9	0,52	57,6
12.	53	10,0	11,0	-1,0	0,48	47,6
13.	58	7,5	9,6	-2,1	0,99	47,4
14.	50	6,5	7,2	-0,7	0,42	59,5
15.	21	6,0	7,0	-1,0	0,66	63,6
16.	26	6,4	7,0	-0,6	0,37	61,6
17.	58	7,8	8,7	-0,9	0,52	58,2
18.	23	6,6	7,0	-0,4	0,22	54,7
19.	46	9,3	9,7	-0,4	0,20	50,6
20.	51	5,0	5,3	-0,3	0,19	61,8
21.	50	9,0	9,7	-0,7	0,44	63,0
22.	52	6,6	6,8	-0,2	0,12	61,8
23.	23	7,2	7,9	-0,7	0,49	70,4
24.	57	8,0	8,7	-0,7	0,34	48,1
25.	-	7,0	7,6	-0,6	0,29	48,5
26.	67	9,5	9,6	-0,1	0,05	49,8
27.	42	10,1	10,4	-0,3	0,15	50,8
28.	49	13,6	15,0	-1,4	0,65	46,3
29.	56	6,9	8,8	-1,9	0,97	51,2
30.	55	6,2	6,5	-0,3	0,18	61,5
31.	36	8,2	7,8	+0,4	-0,19	48,9
32.	47	7,6	9,0	-1,4	0,73	52,0
33.	61	10,4	10,9	-0,5	0,23	46,3
34.	41	5,7	6,6	-0,9	0,40	44,8
35.	67	6,7	7,8	-1,1	0,60	54,5
36.	27	7,8	7,7	+0,1	-0,05	55,9
37.	41	6,0	6,8	-0,8	0,43	53,6
38.	49	5,0	5,4	-0,4	0,28	69,3
39.	29	15,5	16,0	-0,5	0,26	52,7
40.	59	5,3	7,3	-2,0	1,03	51,5
41.	63	7,0	7,3	-0,3	0,16	53,6
42.	59	6,3	7,3	-1,0	0,55	55,0
43.	55	4,5	5,2	-0,7	0,42	60,0
44.	34	7,0	7,4	-0,4	0,24	60,8
45.	24	8,3	9,6	-1,3	0,65	50,0
	46,3	7,86	8,62	-0,76	0,42	55,6
			s = +0,61	s = +0,28		s = +6,20
			μ = +0,09	μ = +0,04		μ = +0,92

TABELLE VIII

Arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz und Milchsäureabgabe
bei 13 Patienten mit verminderter Hirndurchblutung

Lfd. Nr.	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	MS-Abgabe (mg/100 g.min)	HD (ml/100 g.min)
1.	62	9,5	10,0	-0,5	0,23	45,9
2.	60	9,7	10,1	-0,4	0,16	39,2
3.	65	7,1	7,8	-0,7	0,28	40,6
4.	62	6,2	7,0	-0,8	0,35	44,1
5.	25	8,4	9,3	-0,9	0,30	33,9
6.	67	6,6	7,2	-0,6	0,17	28,2
7.	70	9,4	9,7	-0,3	0,16	52,1
8.	65	5,9	6,2	-0,3	0,11	35,9
9.	72	11,2	11,2	+0,0	0,00	39,6
10.	61	7,2	8,2	-1,0	0,28	28,0
11.	71	4,0	4,8	-0,8	0,26	33,2
12.	49	6,7	7,4	-0,7	0,23	33,4
13.	62	9,7	10,8	-1,1	0,45	40,6
	60,8	7,81	8,43	-0,62	0,23	38,0
			s = +0,31	s = +0,11	s = +7,1	
			μ = +0,08	μ = +0,03	μ = +1,9	

Gruppe III:

allgemeine Stoffwechselsteigerung

mit vermehrter cerebraler Zirkulation bei Hyperthyreose
(vgl. Tbl. IX)

Bei sieben Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45,4 Jahren, die klinisch das Bild einer Hyperthyreose boten und eine deutliche Steigerung der Hirndurchblutung mit 73,0 ml/100 g.min aufwiesen, ergab eine Analyse der arterio-hirnvenösen Milchsäuredifferenz folgende Werte: AVD-Lactat - 1,3 mg% ($s = \pm 0,54$ mg%, $\mu = \pm 0,20$ mg%). Die Korrelation dieser Ergebnisse mit der Hirndurchblutungsgrösse lieferte eine mittlere Milchsäureabgabe des Gehirns an das venöse Blut von 0,97 mg pro 100 gr Hirngewebe und Minute mit einer Dispersion s von $\pm 0,43$ mg/100 g.min und einer Mittelwertsabweichung μ von $\pm 0,16$ mg/100 g.min, was einer statistisch signifikanten Erhöhung der Milchsäureabgabe gegenüber dem Wert der Normalserie entspricht

$$\left(\frac{D}{\epsilon(D)} = 3,4 \right).$$

TABELLE IX

Arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz und Milchsäureabgabe des Gehirns
bei 7 Patienten mit gesteigerter cerebraler Zirkulation

Lfd. Nr.	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	MS-Abgabe (mg/100 g. min)	HD (ml/100 g. min)
1.	51	13,2	14,9	-1,7	1,15	67,7
2.	49	6,4	7,1	-0,7	0,41	58,1
3.	60	8,4	10,3	-1,9	1,65	86,6
4.	34	9,7	10,7	-1,0	0,76	75,9
5.	50	9,7	11,5	-1,8	1,20	66,5
6.	58	6,4	7,0	-0,6	0,51	84,2
7.	26	5,6	7,2	-1,6	1,15	72,2
	45,4	8,48	9,81	-1,33	0,97	73,0
			s = $\pm 0,54$	s = $\pm 0,43$	s = $\pm 10,2$	
			μ = $\pm 0,20$	μ = $\pm 0,16$	μ = $\pm 3,8$	

MESSUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON BRENZTRAUBENSÄURE

Wir haben bei insgesamt 58 Personen die arterio-hirnvenöse Differenz von Brenztraubensäure (Pyruvat) mit der auf Seite 24 ausgeführten Methode bestimmt. (Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, stammen die Messwerte aus zwei Untersuchungsreihen (I u. II), bei denen Pyruvat und Lactat in gleichbleibender Methodik analysiert wurden.)

Überblickt man das gesamte Krankengut mit einem Altersdurchschnitt von 49,9 Jahren, ohne das klinische Bild bzw. die cerebralen Zirkulationsverhältnisse zu berücksichtigen, so ergeben sich folgende Mittelwerte:

AVD von Brenztraubensäure	0,09 $\pm$ 0,087 (μ = $\pm$ 0,011) mg%
Pyruvatabgabe des Gehirns	0,05 $\pm$ 0,040 (μ = $\pm$ 0,005) mg/100 g. min
HD im Mittel	54,5 $\pm$ 11,8 (μ = $\pm$ 1,55) ml/100 g. min

Die Ergebnisse haben wir wieder nach dem klinischen Bild, bestätigt durch die Messung der Hirndurchblutung, in drei Gruppen mit normaler, verminderter und gesteigerter cerebraler Zirkulation aufgegliedert.

Gruppe I:
normale Hirndurchblutung
(vgl. Tbl. X)

In dieser Normalserie untersuchten wir bei 40 hirngesunden Personen mit einem Durchschnittsalter von 41,9 Jahren die arterio-hirnvenöse Pyruvatdifferenz und errechneten daraus mit Hilfe der Hirndurchblutungsgrösse (55,8 ml/100 g. min im Mittel) die Brenztraubensäureabgabe des menschlichen Gehirns an das venöse Blut. Wir kamen zu folgenden Ergebnissen: die AVD von Pyruvat beträgt - 0,095 mg^q% mit einer Standardabweichung s von $\pm 0,092$ mg^q% und einer Mittelwertabweichung μ von $\pm 0,014$ mg^q%; die Brenztraubensäureabgabe des Gehirns macht 0,055 mg Pyruvat pro 100 gr Hirngewebe und Minute aus ($s = \pm 0,057$ mg/100 g. min, $\mu = \pm 0,009$ mg/100 g. min).

Gruppe II:
chronisch verminderte Hirndurchblutung
(vgl. Tbl. XI)

Bei elf Patienten, deren Durchschnittsalter bei 60,5 Jahren lag, stand klinisch das Bild der Cerebralsklerose im Vordergrund; die Hirndurchblutung war mit 38,1 ml/100 g. min im Mittel deutlich herabgesetzt. Die Bestimmung der AVD von Brenztraubensäure (BTS) brachte folgende Werte: AVD von Pyruvat - 0,069 mg^q% ($s = \pm 0,063$ mg^q%, $\mu = \pm 0,019$ mg^q%). Aus der Messung der cerebralen Zirkulation errechneten wir eine mittlere BTS-Abgabe des Gehirns von 0,025 $\pm$ 0,028 mg Pyruvat pro 100 gr Hirnsubstanz und Minute ($\mu = \pm 0,008$ mg/100 g. min). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Verminderung der BTS-Abgabe zur Normalserie ist wahrscheinlich vorhanden ($\frac{D}{E(D)} = 2,5$).

TABELLE X

Arterio-hirnvenöse Brenztraubensäuredifferenz und Pyruvatabgabe des Gehirns
bei 40 Kranken mit normaler cerebraler Zirkulation

Lfd.Nr.	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g.min)	HD (ml/100 g.min)
1.	56	0,41	0,77	-0,36	0,216	60,0
2.	57	0,60	0,52	+0,08	-0,045	56,1
3.	45	0,49	0,53	-0,04	0,024	59,5
4.	32	0,38	0,48	-0,10	0,057	56,9
5.	55	0,51	0,53	-0,02	0,013	65,5
6.	47	0,53	0,54	-0,01	0,006	59,6
7.	56	0,52	0,54	-0,02	0,011	56,9
8.	46	0,60	0,90	-0,30	0,173	57,6
9.	53	0,48	0,76	-0,28	0,133	47,6
10.	58	0,60	0,67	-0,07	0,032	47,4
11.	50	0,50	0,55	-0,05	0,029	59,5
12.	21	0,49	0,59	-0,10	0,064	63,6
13.	26	0,88	0,97	-0,09	0,055	61,6
14.	58	0,65	0,74	-0,09	0,052	58,2
15.	23	0,73	0,77	-0,04	0,022	54,7
16.	46	0,40	0,49	-0,09	0,045	50,6
17.	50	0,56	0,59	-0,03	0,019	63,0
18.	52	0,55	0,63	-0,08	0,050	61,8
19.	23	0,69	0,72	-0,03	0,021	70,4
20.	57	0,51	0,52	-0,01	0,005	48,1
21.	-	0,62	0,65	-0,03	0,014	48,5
22.	67	0,62	0,73	-0,11	0,055	49,8
23.	49	0,69	0,67	+0,02	-0,009	46,3
24.	56	0,58	0,69	-0,11	0,056	51,2
25.	55	0,51	0,53	-0,02	0,012	61,5
26.	36	0,71	0,72	-0,01	0,005	48,9
27.	47	0,76	0,88	-0,12	0,062	52,0
28.	61	0,95	1,00	-0,05	0,023	46,3
29.	41	0,53	0,54	-0,01	0,004	44,8
30.	67	0,57	0,81	-0,24	0,130	54,5
31.	31	0,43	0,52	-0,09	0,049	54,8
32.	41	0,60	0,78	-0,18	0,096	53,6
33.	49	0,41	0,60	-0,19	0,131	69,3
34.	56	0,49	0,55	-0,06	0,036	61,2
35.	29	0,55	0,62	-0,07	0,037	52,7
36.	59	0,58	0,77	-0,19	0,098	51,5
37.	59	0,53	0,84	-0,31	0,170	55,0
38.	55	0,43	0,52	-0,09	0,054	60,0
39.	34	0,54	0,73	-0,19	0,115	60,8
40.	24	0,69	0,74	-0,05	0,025	50,0
41,9		0,572	0,667	-0,095	0,055	55,8
			s = +0,092	s = +0,057		s = +6,00
			Δ1 = +0,014	Δ1 = +0,009		Δ1 = +0,94

TABELLE XI

Arterio-hirnvenöse Brenztraubensäuredifferenz und Pyruvatabgabe des Gehirns
bei elf Kranken mit verminderter Hirndurchblutung

Lfd. Nr.	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	BTS-Abgabe (mg/100 g.min)	HD (ml/100 g.min)
1.	62	0,77	0,79	-0,02	0,009	45,9
2.	65	0,60	0,66	-0,06	0,024	40,6
3.	62	0,44	0,58	-0,14	0,062	44,1
4.	25	0,34	0,53	-0,19	0,065	33,9
5.	67	0,72	0,81	-0,09	0,025	28,2
6.	70	0,74	0,79	-0,05	0,026	52,1
7.	72	0,96	0,92	+0,04	-0,016	39,6
8.	61	0,76	0,77	-0,01	0,003	28,2
9.	71	0,50	0,61	-0,11	0,036	33,2
10.	49	0,39	0,44	-0,05	0,017	33,4
11.	62	0,65	0,73	-0,08	0,032	40,6
	60,5	0,624	0,693	-0,069	0,025	38,1
			$s = \pm 0,063$	$s = \pm 0,028$	$s = \pm 7,7$	
			$\mu = \pm 0,019$	$\mu = \pm 0,008$	$\mu = \pm 2,3$	

Gruppe III:
allgemeine Stoffwechselsteigerung
mit zumeist gesteigerter cerebraler Zirkulation
bei Hyperthyreose
(vgl. Tbl. XII)

Diese Gruppe enthält sieben Patienten mit deutlicher Schilddrüsenüberfunktion und grösstenteils gesteigerter cerebraler Durchblutung. Das Durchschnittsalter war 45,4 Jahre.

Die von uns gemessene arterio-hirnvenöse Pyruvatdifferenz betrug im Mittel $-0,090$ mg% bei einer Dispersion s von $\pm 0,071$ mg% und einer mittleren Abweichung des Mittelwertes μ von $\pm 0,027$ mg%. Korreliert man diese Werte mit der Hirndurchblutungsgrösse, die sich im Mittel auf $73,0$ ml/100 g.min beläuft, so errechnete sich eine mittlere Pyruvatabgabe von $0,069 \pm 0,064$ ($\mu = \pm 0,024$) mg BTS pro 100 gr Hirngewebe in der Minute. Eine vermehrte BTS-Abgabe dieser Gruppe im Vergleich zur Normalserie ist statistisch nicht gesichert ($\frac{D}{\epsilon(D)} = 0,56$).

TABELLE XII

Arterio-hirnvenöse Pyruvatdifferenz und BTS-Abgabe des Gehirns
bei 7 Patienten mit allgemeiner Stoffwechselsteigerung
und erhöhter Hirndurchblutung

Lfd. Nr.	Alter	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	BTS-Abgabe (mg/100 g. min)	HD (ml/100 g. min)
1.	51	0,88	0,97	-0,09	0,061	67,7
2.	49	0,55	0,64	-0,09	0,052	58,1
3.	60	0,76	0,98	-0,22	0,191	86,6
4.	34	0,92	0,97	-0,05	0,039	75,9
5.	50	0,67	0,70	-0,03	0,020	66,6
6.	48	0,47	0,61	-0,14	0,118	84,2
7.	26	0,61	0,62	-0,01	0,007	72,2
	45,4	0,694	0,784	-0,09	0,069	73,0
			$s = \pm 0,071$	$s = \pm 0,064$	$s = \pm 0,02$	
			$\mu = \pm 0,027$	$\mu = \pm 0,024$	$\mu = \pm 3,8$	

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

ZUR BESTIMMUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON GLUKOSE, SOWIE DES CEREBRALEN GLUKOSEVERBRAUCHS

Bei der Bestimmung von arterio-venösen Differenzen eines Stoffes ist in methodischer Hinsicht zu berücksichtigen, dass die Fehler sowohl der arteriellen als auch der venösen Messung in das Ergebnis mit eingehen. Das bedeutet -ein gleicher Analysengang im arteriellen und venösen Blut vorausgesetzt- der Wert der AVD kann mit dem doppelten Fehler des Einzelergebnisses behaftet sein. Aus dieser Tatsache ergibt sich die Forderung, bei Bestimmungen von arterio-venösen Substratdifferenzen die Fehlerbreite der Methode möglichst klein zu halten.

Die bis vor einigen Jahren ausschliesslich angewandten Verfahren der quantitativen Blutzuckerbestimmung waren reduktometrische Methoden, d.h. sie basieren auf der reduzierenden Eigenschaft der Glukose gegenüber Metall-

ionen in alkalischer Lösung. Da aber im Blut eine Anzahl weiterer reduzierender Substanzen vorkommt, z.B. Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Vitamin C, Glutathion, reduzierende Aminosäuren, Glycerinaldehyd, Ergothionein, Glukuronsäure, Glukosamin, alle Hexosen wie Lävulose, Galaktose, Laktose, Maltose, Hexosephosphorsäure, Pentosen, ferner Homogentisinsäure, Formaldehyd -nach Einnahme von Hexamethylentetramin = Urotropin-, Salizylate, PAS, INH, Antibiotika, um die wichtigsten zu nennen, kann man dieses Verfahren nicht als spezifisch bezeichnen. Durch mehr oder minder wirksame Enteiweisungsverfahren und komplizierte Vorsichtsmassregeln war man bemüht, einen Teil der störenden reduzierenden Stoffe zu eliminieren und damit die Restreduktion, d.i. die Differenz zwischen der gemessenen Gesamtreduktion und der tatsächlichen Glukosekonzentration, so gering als möglich zu halten. Für die Methode nach Hagedorn und Jensen (22) wird die Restreduktion mit $25 \pm 12 \text{ mg\%}$ (56) bzw. $27,9 \pm 12,8 \text{ mg\%}$ (57) angegeben. Bei der von Frank und Kirchberger (15) mitgeteilten Modifikation der Blutzuckerbestimmung nach Somogyi bzw. Nelson (36) ist durch Fällungsverfahren die Restreduktion bis auf $2 \text{ mg\%}$ vermindert worden (20). Dennoch ist es nicht gelungen, die Glukose ohne die übrigen Hexosen und deren phosphorylierte Produkte, sowie andere Substanzen wie Glycerinaldehyd zu bestimmen.

Die von uns angewandten enzymatischen Verfahren der Blutzuckerbestimmung sind im Gegensatz zu den reduktometrischen Methoden von hoher Glukosespezifität (53).

Betrachten wir zunächst von der methodischen Seite die Ergebnisse, die mit der Glukoseoxydase (GOD)-Peroxydase (POD)-Fermentreaktion ermittelt wurden. Dieses Analyseverfahren, das auf Arbeiten von Keilin und Hartree (30), Teller (58), sowie Hugett und Nixon (29) basiert, hat bei unserem Vorgehen eine mittlere Fehlerbreite von rund $\pm 3 \%$ (vgl. S. 12), die von anderen Autoren mit $\pm 4 \%$ Raabo und Terkildsen (44), $\pm 3 \%$ Gross (20), $\pm 4 \%$ Bernt (9) angegeben wird. Nach Südhof (56) liegt im Routinebetrieb der mittlere Fehler der Doppelbestimmung unter 3% mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% . Bei den reduktometrischen Methoden, wie z.B. Hagedorn und Jensen liegt die Fehlerbreite der Blutzuckerbestimmung hingegen bei etwa $\pm 5 \%$ (40, 14). Da bei unseren Messungen stets zweifache Bestimmungen durchgeführt wurden, vermindert sich unser mittlerer Fehler um den Faktor $\frac{1}{\sqrt{2}} = 0,70$. Nimmt man für den arteriellen Blutzuckerspiegel einen Mittelwert von $94 \text{ mg\%}$ an, so beträgt der mittlere methodische Fehler nach unserer Arbeitsweise $\pm 1,97 \text{ mg\%}$; bei einem Vergleich von arteriellem und venösem Blut ist mit einem methodisch bedingten Fehler bis $\pm 3,94 \text{ mg\%}$ zu rechnen, der relativ gross ist.

Wir hatten in unseren Untersuchungen mehrmals festgestellt, dass die arterio-hirnvenöse Glukosedifferenz vor und nach der Hirndurchblutungsmessung verschiedene Werte lieferte. Um zu klären, ob es sich hierbei um einen echten biologischen Vorgang oder lediglich um eine methodisch verursachte Abweichung handele, analysierten wir bei einer grossen Reihe von Kranken die a-v Differenzen von Glukose vor und nach der cerebralen Zirkulationsmessung. Es zeigte sich, dass die Mittelwerte der AVD, sowie der errechnete Glukoseverbrauch (vgl. Tbl. I, II, III) vor und nach der HD-Messung gleichblieben. Somit war ein Einfluss der Hirnzirkulationsmessung auf den Glukoseumsatz des Gehirns mit Sicherheit auszuschliessen. Betrachtet man jedoch die Einzelwerte der AVD von Glukose (vgl. Tbl. I, Nr. 1, 9, 10, 15, 19; Tbl. II Nr. 2, 3) und die relativ grossen Standardabweichungen der Mittelwerte (vgl. Tbl. I, II, III), so ergibt sich eine sehr unbefriedigende Streuung. Unterstellt man, dass es sich hierbei nicht um physiologische z. T. altersabhängige Verschiedenheiten und Schwankungen des cerebralen Glukoseumsatzes handelt, so wird der Einfluss der methodisch bedingten und daher unvermeidbaren Fehlerbreite deutlich.

Seit kurzem steht nun ein weiteres enzymatisches Analyseverfahren für Glukose zur Verfügung, das die Fermente Hexokinase und Glukose-6-phosphat-dehydrogenase (= Zwischenferment (ZF)) anwendet (39, 50). Zwar ist die Substratspezifität der Hexokinase keine absolute (Baumgärtel (5)), da neben Glukose auch Fruktose, Galaktose, Mannose und Glukosamin phosphoryliert werden, doch katalysiert das Zwischenferment die Reduktion von Glukose-6-phosphat zu Phosphoglukonsäure streng spezifisch. Das bei diesem Reaktionsschritt fre werdende $\text{TPNH} + \text{H}^+$ dient dann als Messgrösse. Somit ist es mit dieser Enzymkombination möglich, die wahre Glukose im Blut zu bestimmen. Nur bei Verunreinigung der Enzymsuspension mit Hexoseisomerasen könnten Fehler entstehen. Die von uns verwendete Kristallsuspension weist lediglich eine Aktivität an Fruktose-6-phosphoisomerase von weniger als 0,5 % auf, die man vernachlässigen kann. Andere in der Hexokinase (HK) vorhandene Enzymverunreinigungen stören die Analysereaktion nicht. Dies gilt auch für die Glutathionreduktase (Aktivität unter 0,5 %) (50).

Bei unserer Arbeitsweise mit der HK-ZF-Reaktion beträgt der durch wiederholte Zehnfachbestimmungen kontrollierte methodische Fehler etwa 0,6 % (vgl. S. 17), was mit der Angabe anderer Autoren übereinstimmt (4, 54). Daraus ergibt sich bei einem arteriellen Blutzuckerspiegel von 90 mg% eine mittlere methodische Abweichung von $\pm 0,9$ mg%; bei einer Bestimmung der AVD sind dann diese Werte mit einem methodischen Fehler bis zu $\pm 1,8$ mg% behaftet.

Wie weiter oben ausgeführt, sind für Stoffwechseluntersuchungen von Organen mit relativ niedriger a-v Differenz Analyseverfahren wenig geeignet, die eine Fehlerbreite von ± 5 % und mehr aufweisen. Die bisher in der Literatur

vorliegenden Arbeiten (siehe späte.), die sich mit dem Hirnstoffwechsel befassen, beziehen sich alle auf Ergebnisse, die mit reduktometrischen Methoden (z.B. Hagedorn und Jensen oder Nelson) gewonnen wurden. Zum Teil sind die Autoren selbst zu dem Schluss gekommen, dass Bilanzaussagen bei speziellen Fragestellungen infolge der grossen Ungenauigkeit des methodischen Verfahrens nicht möglich seien (40). Auch die von uns zunächst zur Glukosebestimmung eingesetzte enzymatische GOD-POD-Methode wies eine annähernd gleich hohe Fehlerbreite wie die reduktometrischen Verfahren auf. Die Analysen mit der Hexokinase-Zwischenferment-Reaktion ergaben dann aber, wie besonders Tabelle IV zeigt, ein sehr viel besseres Resultat. Bei einer AVD von $9,9 \text{ mg\%}$ im Mittel ist ein methodischer Fehler von $\pm 1,8 \text{ mg\%}$ tolerierbar. Der Vorteil dieses Testverfahrens wird auch durch einen Vergleich der beiden Tabellen I und IV bzw. II und V deutlich. Die mit der Fermentkombination Glukoseoxydase-Peroxydase bestimmten Messreihen zeigen eine Standardabweichung von $\pm 3,18$ bzw. $\pm 2,88 \text{ mg\%}$, während sie bei den Messungen mit der Hexokinase-Zwischenferment-Reaktion nur $\pm 1,68 \text{ mg\%}$ beträgt. Es lässt sich somit nunmehr beweisen, dass die grosse Mittelwertabweichung in der Tabelle I tatsächlich, wie vermutet, nur methodisch und nicht biologisch bedingt war.

Angaben der arterio-hirnvenösen Glukosedifferenz, bestimmt mit reduktometrischen Methoden, und des cerebralen Glukoseverbrauchs finden sich in der Literatur schon aus den Jahren 1942 und 1948. Damals analysierten Gibbs, Lennox, Nims und Gibbs (17) nach der Hagedorn-Jensen Methode anhand einer Untersuchungsreihe von 50 Normalpersonen zwischen 18 und 29 Jahren eine mittlere AVD von $9,8 \pm 1,7 \text{ mg\%}$ Glukose. In Verbindung mit den von Kety und Schmidt (31) mitgeteilten Werten der Hirndurchblutungsgrösse von 54 ml/100 g.min im Mittel wurde ein Glukoseumsatz von $5,3 \text{ mg pro 100 gr Hirngewebe und Minute}$ errechnet. Weitere Mitteilungen stammen von Wilson, Schieve, Scheinberg und Stead (61, 48). Diese Autoren massen mit der von Nelson (36) modifizierten Blutzuckerbestimmungsmethode nach Somogyi eine arterio-hirnvenöse Differenz von $9,6$ bzw. $9,5 \text{ mg\%}$ Glukose. Scheinberg gibt in einer weiteren Arbeit (47) für die AVD von Glukose einen Mittelwert von $9,8 \text{ mg\%}$ an und errechnet einen cerebralen Zuckerverbrauch von $6,3 \text{ mg/100 g.min}$ aus einer mittleren Hirndurchblutung von 58 ml/100 g.min . Klei-
nermann et al. (Methode: Somogyi (34)), sowie Row et al. (Methode: Folin and Malmros (46)) geben etwas höhere Normalwerte für die a-v Glukosedifferenz an, nämlich $10,1 \pm 4,8 \text{ mg\%}$ bzw. $11,0 \pm 2,3 \text{ mg\%}$. Ihr Untersuchungsgut erstreckte sich jedoch nur auf 9 bzw. 8 Personen. Bei einem Hirndurchblutungsvolumen von $44,6$ bzw. 53 ml/100 g.min errechneten letztere Autoren einen cerebralen Glukoseverbrauch von $4,6$ bzw. $5,5 \text{ mg/100 g.min}$. Nach Quaade (40) (Methode: Hagedorn und Jensen) beträgt die mittlere AVD $8,8 \text{ mg\%}$ Glu-

kose, gemessen an acht Patienten, während Hafkenschiel (21) als Durchschnittswert von fünf Kranken eine arterio-venöse Blutzuckerdifferenz von $11,0 \text{ mg}\%$ mit der Methode nach Nelson bestimmt hatte. Aus einer HD-Grösse von $50,0 \text{ ml}/100 \text{ g.min}$ errechnete der letztgenannte Autor einen Glukoseverbrauch des Gehirns von $5,6 \text{ mg}/100 \text{ g.min}$.

In Deutschland befassten sich vor allem Erbslöh und Bernsmeier (12, 13), sowie Heyck (23) mit Problemen des cerebralen Stoffwechsels. Die zuerst erwähnten Untersucher fanden anhand einer Messreihe von 25 hirngesunden Patienten (Durchschnittsalter 38 Jahre) bei Anwendung der Hagedorn-Jensen Methode eine mittlere AVD von $9,6 \pm 2,2 \text{ mg}\%$ Glukose; bei einer Hirndurchblutungsgrösse von $58 \text{ ml}/100 \text{ g.min}$ errechnete sich der cerebrale Glukoseverbrauch auf $5,6 \pm 1,26 \text{ mg}/100 \text{ g.min}$. Eine weitere Untersuchungsreihe 20 hirngesunder Personen, deren Altersdurchschnitt bei 35,5 Jahren lag, lieferte folgende Werte: AVD-Glukose $8,7 \text{ mg}\%$, HD-Volumen $60,5 \text{ ml}/100 \text{ g.min}$, Glukoseaufnahme $5,2 \text{ mg}/100 \text{ g.min}$ (13). Die gleichen Autoren bestimmten bei 13 Kranken mit cerebralen Gefässleiden (Altersschnitt 58 Jahre) eine mittlere a-v Glukosedifferenz von $8,8 \text{ mg}\%$; bei einer Hirnzirkulationsgrösse von nur $41,7 \text{ ml}/100 \text{ g.min}$ errechneten sie eine deutlich verminderte Blutzuckeraufnahme des Gehirns von $3,7 \text{ mg}/100 \text{ g.min}$.

Heyck (23) ermittelte bei 20 Normalpersonen, ebenfalls mit der nur die Gesamtreduktion erfassenden Methode nach Hagedorn-Jensen, eine arterio-hirnenöse Glukosedifferenz von $8,4 \text{ mg}\%$; daraus ergibt sich bei einem Hirndurchblutungsvolumen von $53,7 \text{ ml}/100 \text{ g.min}$ im Durchschnitt ein mittlerer cerebraler Glukoseverbrauch von $4,5 \text{ mg}/100 \text{ g.min}$. Die Werte dieses Verfassers liegen somit deutlich tiefer als die der erwähnten anderen Autoren.

Es ergab sich für uns nun die Frage, ob wir bei der Bestimmung der "wahren" Glukose im arteriellen und venösen Blut zu Ergebnissen gelangen würden, die von den Angaben in der Literatur abweichen; dies konnte wegen der grossen Fehlerbreite der älteren Methoden erwartet werden. Der Vergleich unserer Glukoseutilisationsgrösse mit denen der anderen Autoren zeigt jedoch eine recht gute Übereinstimmung. Wenn auch die Streubreite der Messergebnisse bei den reduktometrischen Methoden von Fall zu Fall sehr gross ist, und daher eine Einzelbewertung nicht gestattet, so sind die gewonnenen Mittelwerte für Bilanzrechnungen doch zu gebrauchen. Auf dieses Kapitel wird noch später eingegangen. Es sei lediglich betont, dass unsere mit der Hexokinase-Zwischenferment-Reaktion durchgeführten Analysen des cerebralen Stoffwechsels eine weitgehende Bestätigung der alten Ergebnisse bringen konnten. Der Grund hierfür liegt wohl einmal darin, dass die Substrate, die die sog. Restreduktion ausmachen, am Hirnstoffwechsel nicht teilnehmen, so dass ihre arterio-venöse Differenz konstant bleibt. Zum anderen haben mehrere Autoren durch Drei- bis Vierfachbestim-

mungen auch mit der Hagedorn-Jensen-Methode den Analysenfehler unter $\pm 5\%$ halten können.

ZUR BESTIMMUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON MILCHSÄURE, SOWIE DER ABGABE VON MILCHSÄURE AUS DEM GEHIRN

Die Bearbeitung der Frage, ob das Gehirn Milchsäure aufnimmt oder abgibt, hat die Forscher schon seit langem beschäftigt. Verwertbare Ergebnisse waren jedoch wegen der Ungenauigkeit der Lactatbestimmungsmethoden nicht zu erhalten. Erst 1942 konnten Gibbs und Mitarbeiter (17) quantitative Angaben über die Grösse der Milchsäureabgabe des menschlichen Gehirns machen. Sie bestimmten bei 50 gesunden jungen Männern mit einem Durchschnittsalter von 21 Jahren eine mittlere negative arterio-hirnvenöse Lactatdifferenz von $1,6 \pm 0,9 \text{ mg\%}$; die gleichzeitig gemessene Glukosedifferenz betrug $+ 9,8 \pm 1,7 \text{ mg\%}$. Die Milchsäureabgabe entsprach somit etwa 16% der Glukoseaufnahme des Gehirns. 1946 fanden H. E. Himwich und W. A. Himwich (24) eine mittlere negative a-v Milchsäuredifferenz von $1,2 \text{ mg\%}$ bei einer positiven Glukosedifferenz von $10,2 \text{ mg\%}$. Die cerebrale Lactatabgabe pro 100 ml Blut betrug somit etwa 12% der vom Gehirn aus 100 ml Blut aufgenommenen Glukose. Diese Milchsäureanalysen wurden titrimetrisch nach der Methode von Edwards (11) aus Vollblut gewonnen. Die mittlere Fehlerbreite liegt bei diesem Verfahren über $\pm 5\%$.

Erbslöh und Mitarbeiter (14) führten Milchsäurebestimmungen mit der kolorimetrischen Methode von Barker und Summerson (3) im Plasma durch. Dabei wird die Fehlermöglichkeit, die sich durch Beimengungen von Azetaldehyd aus unkontrolliert hämolysierten Erythrozyten ergibt, vermieden. Der methodisch bedingte Fehler wird von diesen Autoren bis $\pm 2,4\%$ angegeben; von Holmgren (27) dagegen, der dasselbe Verfahren zur Bestimmung der a-v Lactatdifferenz der Muskulatur anwandte, wird ein mittlerer Fehler von $\pm 5\%$ angeführt. Nach den Untersuchungen von Erbslöh, Klärner und Bernmeier (14) an 20 hirn- und stoffwechselgesunden Personen (Altersdurchschnitt 35,5 Jahre) gibt das menschliche Gehirn $0,5 \pm 0,21 \text{ mg Lactat pro 100 gr Hirngewebe und Minute ab}$. Die arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz dieser Normalserie betrug im Mittel $- 0,8 \text{ mg\%}$; bei einer Glukosedifferenz von $+ 8,7 \text{ mg\%}$ und einer Hirndurchblutungsgrösse von $60,5 \text{ ml/100 g. min}$ errechnet sich eine Glukoseaufnahme von $5,2 \text{ mg/100 g. min}$. Aus diesen Werten ergibt sich ein Verhältnis der cerebralen Blutzuckeraufnahme zur Lactatabgabe des Gehirns von $10 : 1$.

Die gleichfalls mit der Methode von Barker und Summerson arbeitenden amerikanischen Forscher Rowe und Mitarbeiter (46), sowie das Team von Kleinerman (34) kamen anhand eines kleinen Untersuchungsgutes zu folgenden Ergebnissen: Rowe fand bei acht cerebral gesunden Personen eine mittlere negative AVD von Milchsäure von $0,5 \pm 0,9 \text{ mg\%}$; unter Berücksichtigung des Hirndurchblutungsvolumens von 52 ml/100 g. min errechnet sich eine Lactatabgabe des Gehirns von $0,23 \pm 0,37 \text{ mg/100 g. min}$. Kleinerman bestimmte bei fünf Patienten mit normalen Hirnzirkulationsverhältnissen eine a-v Milchsäuredifferenz von $-1,8 \text{ mg\%}$; daraus ergibt sich eine Lactatabgabe des menschlichen Gehirns von durchschnittlich $0,8 \text{ mg/100 g. min}$ bei einer HD-Grösse von $44,6 \text{ ml/100 g. min}$.

Wenn auch die Fehlerbreite durch Mehrfachbestimmungen reduziert werden kann, so macht sich bei den angeführten chemischen Methoden stets der Mangel an Spezifität störend bemerkbar. Das Analyseverfahren von Barker und Summerson erfasst nämlich nicht nur Milchsäure, sondern auch andere Substrate, wie Acrolein, Methylglyoxal, Formaldehyd, α -Hydroxybuttersäure, Methionin und Azetaldehyd, um nur die wichtigsten zu nennen. Die modernen enzymatischen Verfahren dagegen weisen eine hohe Substratspezifität auf. 1955 haben Pfeleiderer und Dose (38) eine enzymatische Methode der quantitativen Bestimmung von L(+)-Lactat mit Milchsäuredehydrogenase beschrieben, die von Horn und Bruns (28) weiter ausgebaut wurde. Die von diesen Autoren angegebene Fehlerbreite beträgt im Mittel $\pm 3,3 \%$, erfasst dafür ausschliesslich Milchsäure. Dieser Methode haben wir uns bei den Lactatanalysen bedient.

Auch Heyck (23) bestimmte mit Hilfe des substratspezifischen enzymatischen Analyseverfahrens bei 16 Patienten mit normaler Hirndurchblutung die cerebralen Milchsäureverhältnisse. Der mittlere Fehler wird von diesem Autor mit $\pm 0,19 \text{ mg\%}$ bezeichnet, allerdings ohne Mittelwertsangabe der Mehrfachbestimmung, die zur Errechnung des relativen Fehlers notwendig wäre. Legt man Heycks arteriellen Mittelwert von $4,69 \text{ mg\%}$ zugrunde, der nach unseren Messungen (vgl. Tbl. VII), sowie den Angaben der genannten Autoren jedoch zu niedrig erscheint, so würde sich die mittlere methodische Abweichung auf $\pm 4,0 \%$ belaufen, die sich infolge durchgeführter Dreifachbestimmungen auf $\pm \frac{4}{\sqrt{3}} = \pm 2,3 \%$ vermindert. Heyck fand bei acht Fällen eine Abgabe von Milchsäure durch das Gehirn an das venöse Blut und bei der gleichen Anzahl von Untersuchungspersonen eine cerebrale Lactataufnahme aus dem arteriellen Blut. Der sich aus den einzelnen Bilanzen ergebende Mittelwert betrug zufälligerweise $\pm 0,0 \text{ mg/100 g. min}$. Aufgrund dieser Ergebnisse kommt der Autor zu der Aussage, eine regelmässige Abgabe von Milchsäure durch das Gehirn, wie sie von anderen Untersuchern bisher gefunden wurde,

lasse sich mit der enzymatischen substratspezifischen Methode nicht bestätigen.

Im Gegensatz zu den Befunden von Heyck erhielten wir bei unseren Messungen, die anhand von 42 Normalpersonen mit dem enzymatischen substratspezifischen Analyseverfahren gewonnen wurden (siehe S. 19), abgesehen von zwei Fällen (vgl. Tbl. VII Nr. 31, 36), eine sog. positive Lactatbilanz. Die von uns gemessene mittlere arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz war mit $-0,76 \text{ mg\%}$ etwa halb so gross wie die von Gibbs und Mitarbeiter (17), und entsprach dem von Erbslöh, Klärner und Bernsmeier (14) ermittelten Wert von $-0,8 \text{ mg\%}$. Bei einer durchschnittlichen Hirndurchblutungsgrösse von $55,6 \text{ ml/100 g. min}$ errechnet sich nach unserer Analyse eine Milchsäureabgabe des menschlichen Gehirns von $0,42 \text{ mg/100 g. min}$. Dieser Wert entspricht knapp 8% der vom Gehirn aufgenommenen Glukosemenge von $5,2 \text{ mg/100 g. min}$.

Die Zuverlässigkeit unserer Methode wird auch bei der isolierten Betrachtung der Untersuchungsserie I und II (vgl. Tbl. A u. B) deutlich. In jeder Serie von jeweils 27 bzw. 18 Messungen stimmt die arterio-hirnvenöse Lactatdifferenz mit $-0,74 \text{ mg\%}$ bzw. $-0,80 \text{ mg\%}$ weitgehend überein. Berücksichtigt man zudem noch die Hirndurchblutungsgrösse, die in Serie I $56,8 \text{ ml/100 g. min}$ und in Serie II $53,2 \text{ ml/100 g. min}$ im Mittel betrug, so kommt man zur gleichen mittleren cerebralen Milchsäureabgabe von $0,42 \text{ mg/100 g. min}$.

Der Unterschied in den Ergebnissen der einzelnen Autoren ist wahrscheinlich vorwiegend methodisch bedingt. Dafür spricht auch, dass die kolorimetrischen Methoden höhere Absolutwerte des Milchsäuregehaltes im Blut ergaben. Es muss ferner berücksichtigt werden, dass auch die enzymatischen Testverfahren eine zum Teil hohe Abweichung der Einzelmessungen vom Mittelwert nicht verhindern. Daher sind Ergebnisse aus Untersuchungsreihen von weniger als 20 Analysen (vgl. Kleinerman, Rowe, Heyck) nur wenig geeignet, mit anderen Untersuchungsserien verglichen zu werden. Der Vorteil unserer Arbeit liegt somit in der grossen Anzahl von Einzelmessungen bei 42 Personen. Diese erstmals mit enzymatischer Methode an einem ausreichend grossen Untersuchungsgut durchgeführten Analysen erlauben daher einen zuverlässigen Einblick in den Glukosestoffwechsel und die Bilanzverhältnisse der Milchsäure.

ZUR BESTIMMUNG DER ARTERIO-HIRNVENÖSEN DIFFERENZ VON BRENZTRAUBENSÄURE, SOWIE DER ABGABE VON BRENZTRAUBENSÄURE AUS DEM GEHIRN

Die Brenztraubensäure (BTS) im arteriellen und hirnvenösen Blut wurde bisher nur von wenigen Autoren bestimmt. Diese Tatsache ist wohl auf das Fehlen

exakter quantitativer Analyseverfahren zurückzuführen. Da die Pyruvatkonzentration im Blut sehr gering ist, erfordert die Messung der arterio-hirnvenösen Differenzen eine besonders zuverlässige Methode.

Die ersten Vergleichsangaben über die Brenztraubensäurewerte im Hirnblut stammen von den Amerikanern H. E. Himwich und W. A. Himwich (24) aus dem Jahre 1946; nach ihren Analysen gibt das menschliche Gehirn 0,2 mg Pyruvat an je 100 ml Hirnblut ab. Kleinerman und Mitarbeiter (34) bestimmten bei sechs cerebral gesunden Personen eine mittlere arterio-hirnvenöse BTS-Differenz von $-0,05 \text{ mg\%}$ und errechneten daraus unter Berücksichtigung der Hirndurchblutungsgrösse von $46,2 \text{ ml/100 g. min}$ im Mittel eine Pyruvatabgabe des Gehirns von $0,023 \text{ mg/100 g. min}$. Rowe und sein Team (46) ermittelten bei acht Patienten mit normalen Hirngefässen eine AVD der BTS von $-0,06 \text{ mg\%}$; die cerebrale Zirkulationsgrösse betrug im Mittel $52,0 \text{ ml/100 g. min}$; daraus ergibt sich eine mittlere Pyruvatabgabe des Gehirns von $0,031 \text{ mg/100 g. min}$. Die angeführten Autoren hatten alle mit der chemischen Methode der Brenztraubensäurebestimmung nach Friedman und Hauggen (16) gearbeitet, deren Fehlerbreite mehr als $\pm 5 \%$ beträgt.

Bis vor einigen Jahren war die Durchführung der Pyruvatanalyse nur mit rein chemischen Verfahren möglich. Diese "klassischen" Methoden sind nicht nur kompliziert und zeitraubend in der Ausführung, sondern ausserdem weitgehend unspezifisch. Heute stehen enzymatische Analysenverfahren für die quantitative Brenztraubensäurebestimmung zur Verfügung (6). Bei Verwendung hochgereinigter Enzymsuspensionen und subtiler Labortechnik erhält man neben einer hohen Substratspezifität eine geringe Fehlerbreite, verglichen mit früheren Methoden.

Auf enzymatischem Wege wurden von Heyck (23) bei 16 Patienten mit normaler cerebraler Zirkulation die Pyruvatverhältnisse des Hirnstoffwechsels untersucht. Die von ihm erhaltenen Ergebnisse sind jedoch noch wenig befriedigend. Heyck gibt eine mittlere methodische Abweichung von $\pm 0,15 \text{ mg\%}$ an, unterlässt aber die Mitteilung des Mittelwertes der Mehrfachbestimmung, der zur Errechnung des mittleren methodischen Fehlers notwendig ist. Dadurch ist bei ihm eine Angabe des relativen Fehlers nicht möglich. Legen wir aber wie bereits im vorangehenden Abschnitt zur Berechnung den arteriellen Mittelwert der BTS zugrunde, so beläuft sich Heycks prozentualer Fehler auf $\pm 21 \%$, der sich bei Dreifachbestimmung auf $\pm \frac{21}{\sqrt{3}} = \pm 12 \%$ vermindert.

Mit diesem, wie wir meinen, nicht tolerierbaren Fehler in der Methodik fand Heyck bei 10 von 16 untersuchten Patienten eine Pyruvatabgabe des Gehirns und bei sechs eine Aufnahme. Im Mittel ergab sich eine negative arterio-hirnvenöse BTS-Differenz von $0,07 \text{ mg\%}$; daraus errechnet sich durch Korrelation mit der Hirndurchblutungsgrösse von $54,4 \text{ ml/100 g. min}$ eine mittlere

Brenztraubensäureabgabe des Gehirns von 0,035 mg/100 g.min. Der Autor schliesst aus seinen Ergebnissen, dass sich eine regelmässige Pyruvatabgabe des Gehirns, wie sie von anderen Untersuchern angenommen wurde, nicht bestätigen lasse.

Wir kommen dagegen auf Grund unserer Bestimmungen mittels der substratspezifischen enzymatischen Methode bei 40 Normalpersonen (vgl. Tbl.X) zu der Aussage, dass das menschliche Gehirn mit grosser Wahrscheinlichkeit kein Pyruvat aufnimmt, sondern BTS an das venöse Blut abgibt. Nur bei zwei Patienten ergab sich ein abweichender Befund (vgl. Tbl.X, Nr.2, 23), der infolge unserer zwar geringen mittleren Fehlerbreite von nur $\pm 1,9\%$ bei Einzelbestimmungen durchaus methodisch bedingt sein kann.

Wir erhielten aus dem gesamten cerebral gesunden Untersuchungsgut eine mittlere negative arterio-hirnvenöse Pyruvatdifferenz von 0,095 mg%; diese Grösse macht etwa die Hälfte des von W.A. Himwich und H.E. Himwich angegebenen Wertes aus (24). Durch Korrelation mit dem Hirndurchblutungsvolumen (55,8 ml/100 g.min) errechneten wir eine Brenztraubensäureabgabe des menschlichen Gehirns von 0,055 mg/100 g.min im Mittel. Dieser Wert entspricht ungefähr 50 % des üblich angenommenen Pyruvatkorrekturfaktors (13) von 0,1 mg/100 g.min bei der Aufstellung cerebraler Glukosebilanzen. (Die Angaben der übrigen Autoren müssen wir wegen ihres kleinen Untersuchungsmaterials unberücksichtigt lassen.)

Betrachtet man die Brenztraubensäureanalysen von den Normalpersonen unserer beiden Untersuchungsreihen I und II, so kommt man zu fast identischen Ergebnissen (vgl. Tbl.A u. Tbl.B): bei der ersten Serie (22 Patienten) beträgt die BTS-Abgabe des Gehirns 0,051 mg/100 g.min und bei der zweiten Serie (18 Patienten) 0,060 mg/100 g.min; ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ($\frac{D}{\xi(D)} = 0,6$).

Wegen der niedrigen Pyruvatkonzentrationen im Blut und der geringen arterio-venösen Differenzen wirkt sich ein methodischer Fehler von 1,9 % schon als nicht unbedeutend aus. Darauf ist die zum Teil enorme Streubreite der Einzelergebnisse und die oben angeführte geringfügige Verschiedenheit der Mittelwerte aus den Untersuchungsreihen I und II zurückzuführen. Es leuchtet somit ein, dass einzelne arterio-hirnvenöse Pyruvatbestimmungen keine sichere Aussagekraft besitzen, sondern nur die Auswertung grosser Messreihen, Angaben über das Verhalten der Brenztraubensäure im cerebralen Stoffwechsel gestattet.

DIE BILANZ DES CEREBRALEN STOFFWECHSELS

Nachdem wir in den vorderen Kapiteln die Bestimmung der Hauptsubstrate des cerebralen Glukosestoffwechsels, sowie die Grösse der vom Gehirn aufgenommenen Glukose, bzw. abgegebenen Milchsäure und Brenztraubensäure besprochen haben, wollen wir uns nun der Hirnstoffwechselbilanz zuwenden, wie sie sich aus unseren Ergebnissen und denen der Literatur errechnet.

Unter normalen Bedingungen lässt sich eine arterio-hirnvenöse Substratdifferenz nur für Sauerstoff (O_2), Kohlendioxyd (CO_2), Glukose, Milchsäure und Brenztraubensäure feststellen (45). Die Glukose ist die wichtigste Energiequelle für das Hirngewebe (60, 42, 33, 37). Diese Tatsache wird vor allem durch folgende Beobachtungen gestützt:

1. Der respiratorische Quotient des Gehirns ist nahezu 1 in vivo und in vitro (33, 25, 43, vgl. auch Tbl. A u. B).
2. Der Sauerstoffverbrauch des Gehirns entspricht ziemlich genau der Menge, die zur Verbrennung der vom Gehirn aufgenommenen Glukose nötig ist (24, 42, 26, vgl. auch Tbl. XIII u. XIV).
3. Stoffwechsel und Funktion des Gehirns sind sehr empfindlich gegen Glukosemangel (60, 37).
4. Von den zahlreichen Substraten, die auf ihre Fähigkeit geprüft wurden, das hypoglykämische Koma beim Menschen und beim Tier zu unterbrechen, vermochten nur Maltose und Mannose die Glukose wirksam zu ersetzen. Eine ähnliche Wirkung der Fruktose scheint auf ihrer Umwandlung in Glukose zu beruhen; dafür spricht auch der verzögerte Wirkungseintritt (60, 37, 43).

Untersucht man nun das Verhältnis von Sauerstoffaufnahme zu Glukoseverbrauch genauer, so müsste sich bei rein aerober Glykolyse der Wert 6 ergeben, da zur vollständigen Oxydation von einem Mol Glukose sechs Mol Sauerstoff nötig sind; anders ausgedrückt, der Quotient Q (Glukoseverbrauch in mg pro 100 g Hirngewebe und Minute/Sauerstoffverbrauch in ml pro 100 g Hirngewebe und Minute) müsste den Wert 1,34 mg/ml annehmen, da der Verbrauch von 1 ml O_2 der Verbrennung von 1,34 mg Glukose entspricht (37). In der Tat erhält man aber bei Normalpersonen eine Relation von Sauerstoff- zu Glukoseaufnahme, die geringfügig kleiner ist als sechs (32), sowie ein Q, das grösser als 1,34 ist.

Daraus geht hervor, dass das gesunde Gehirn nicht nur Glukose oxydiert, sondern sehr wahrscheinlich einen kleinen Teil seines Energiebedarfes zusätzlich durch anaerobe Glykolyse deckt.

Nach Berechnungen von Gibbs et al. (17) soll 82 % der vom Gehirn aufgenommenen Glukose zu CO_2 verbrannt werden, 16 % zu Milchsäure und 2 %

zu Brenztraubensäure abgebaut werden. Von Erbslöh und Mitarbeitern wird der Glykolyseanteil mit 10 % des cerebralen Zuckerumsatzes angegeben (14). Nach unseren Messungen (vgl. Tbl. VII u. Tbl. A u. B) an 45 hirngesunden Patienten beträgt die Milchsäureabgabe 0,42 mg/100 g. min und die Glukoseaufnahme 5,6 bzw. 5,2 mg/100 g. min (vgl. Tbl. A u. B); daraus ergibt sich eine Vergärung von 7,5 bzw. 8 % des cerebralen Glukoseumsatzes.

Berücksichtigt man diese Lactatabgabe des Gehirns bei der Bilanzberechnung des cerebralen Kohlenhydratstoffwechsels, so erhält man mit unseren Ergebnissen eine sogenannte ausgeglichene Bilanz bei Kranken mit normaler Hirndurchblutungsgrösse (vgl. Tbl. XIII). Es zeigt sich nämlich, dass, bis auf geringe durch die Fehlerbreite der Bestimmungsmethode erklärte Abweichungen, der gemessene Glukoseverbrauch mit dem aus der Sauerstoffaufnahme und der Milchsäure- und Brenztraubensäureabgabe errechneten Wert übereinstimmt. Auch die Kontrollbilanz, die auf dem Messwert des cerebralen Sauerstoffverbrauches basiert, geht bei den Normalreihen auf (vgl. Tbl. XIV).

Bei den Patienten mit chronisch verminderter Hirndurchblutung infolge cerebraler Gefässkrankheiten (vgl. Tbl. C u. D) macht die Milchsäureabgabe 6,8 % bzw. 7,5 % der Glukoseaufnahme aus. Der glykolytische Anteil des Zuckerabbaus liegt bei diesen Kranken also scheinbar geringfügig niedriger als bei den cerebral gesunden Patienten, doch ist der Unterschied nicht signifikant. Diese Tatsache mag erstaunen, wenn man bedenkt, dass eine enorme Steigerung der intracerebralen Lactatbildung bei der experimentellen akuten Ischämie (37, 59) und der Hypoxie, sowie nach cerebralen Anfällen (55) einsetzt. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei der Hirnarteriosklerose keine akute Ischämie vorliegt, sondern dass hierbei die Verminderung der Hirndurchblutung ein allmählicher Vorgang ist. Als Folge der Gefässveränderung kommt es zum Untergang von Ganglienzellen. Naturgemäss muss dann die Stoffwechselgrösse des Gesamthirns oder pro 100 gr. Hirngewebe abnehmen. Es handelt sich also bei der Cerebralsklerose nicht um eine flüchtige Ischämie des Gehirns mit Änderung des Stoffwechsellusters, sondern um eine Gefässerkrankung, die zu Zelluntergängen führt. Das wird auch bei der Betrachtung des cerebralen Sauerstoff- und Glukoseverbrauchs deutlich. Wie die Tabellen C u. D zeigen, fanden wir bei den Patienten mit Hirnarteriosklerose eine beachtliche Verminderung des Blutzuckerverbrauchs. Dieser lag um fast 40 % tiefer als in der Normalserie, während die O₂-Aufnahme des Gehirns nur um 26 % gesenkt war.

Im Gegensatz zu den Befunden von Erbslöh (13), der bei Kranken mit leichter Cerebralsklerose eine ausgeglichene Glukosebilanz fand, erhielten wir bei unseren Patienten mit starker Verminderung der Hirndurchblutung eine Dissoziation des Glukose- und Sauerstoffverbrauchs, d. h. eine nicht ausgeglichene Bilanz im Glukosestoffwechsel (vgl. Tabelle der cerebralen Glukose- u.

Sauerstoffbilanz). Das menschliche Gehirn nimmt nach unseren Messungen bei chronisch verminderter Zirkulation also mehr Sauerstoff auf, als zur Oxydation der verbrauchten Glukose notwendig wäre. Dafür spricht auch der Quotient Q (Glukose-/Sauerstoffverbrauch), der mit 1,20 bzw. 1,25 mg/ml deutlich unter dem Wert der Normalserie (1,43 bzw. 1,52) liegt.

Aus dieser Tatsache ergibt sich die Frage, ob das Gehirn in beschränktem Umfang auch andere Substrate verbrennen kann. Man wird dabei nicht nur an Milchsäure, Pyruvat oder Glutaminsäure als oxydativ verwertbare Substanzen denken müssen, sondern auch an Proteine und Lipoidbausteine (1). Dafür könnten Versuche am durchströmten und in vitro überlebenden Nervengewebe sprechen, die in jüngster Zeit gezeigt haben, dass von der aufgenommenen radioaktiv markierten Glukose nur ungefähr 30-35 % direkt zu CO_2 oxydiert wird. Der Rest der Atmungskohlensäure stammt aus endogenen Substraten; hier werden Aminosäuren und Lipide diskutiert (1, 2).

Die Ergebnisse unserer Analysen bei Patienten mit Hyperthyreose stehen im Widerspruch zu den Angaben von Sokoloff (52), der bei Schilddrüsenüberfunktion zwar eine leichte Erhöhung des Hirndurchblutungsvolumens fand, während der Sauerstoffverbrauch des Gehirns normal blieb. Unsere Messungen dagegen lieferten in Übereinstimmung mit Sensenbach (51) deutlich erhöhte Werte der Hirndurchblutungsgrösse und des cerebralen Sauerstoffverbrauchs. Im Mittel unserer sieben Analysen erhielten wir eine Steigerung der cerebralen Zirkulation auf 73,0 ml/100 g.min und eine vermehrte O_2 -Aufnahme von 4,15 ml/100 g.min. Ausserdem war der Glukoseverbrauch des Gehirns mit rund 8 mg/100 g.min stark erhöht. Die cerebrale Milchsäureabgabe (0,94 mg/100 g.min) und Brenztraubensäureabgabe (0,07 mg/100 g.min) lagen ebenfalls deutlich über den Werten der Normalserie. (vgl. Tbl. E)

Die Steigerung der Hirndurchblutung, sowie des cerebralen Sauerstoffverbrauchs als Folge der Hyperthyreose wird besonders ersichtlich, wenn man diese beiden Grössen nach der Therapie der Schilddrüsenüberfunktion wieder kontrolliert. So fand Sensenbach (51) bei unbehandelten Hyperthyreotikern ein Hirndurchblutungsvolumen von 86 ml/100 g.min und eine O_2 -Aufnahme von 4,67 ml/100 g.min; nach erfolgter Medikation war die cerebrale Zirkulationsgrösse auf 60 ml/100 g.min und der Sauerstoffverbrauch auf 4,06 ml/100 g.min zurückgegangen. Es trat also eine weitgehende Normalisierung ein. Auf der anderen Seite erhält man bei Hyxodem, d.h. bei der Unterfunktion der Schilddrüse, eindeutig herabgesetzte Werte für die Hirndurchblutung und den cerebralen O_2 -Verbrauch (51, 49, 18), die nach erfolgter Therapie wieder zur Norm zurückkehren (51). Diese Beobachtungen sprechen für eine Beeinflussung auch des cerebralen Stoffwechsels durch das Schilddrüsenhormon.

Wir konnten nun erstmalig zeigen, dass auch der Zuckerstoffwechsel des Gehirns bei Hyperthyreotikern erhöht ist; denn sowohl der aerobe, als auch der

TABELLE XIII
Cerebrale Glukosebilanz

	Glukoseverbrauch (mg/100 g. min)					Differenz G _m - G _e in %	Bemerkungen
	Gemessen G _m	errechnet			Summe G _e		
		aus O ₂ -Verbrauch	aus Milchsäure-Abgabe (M _a)	aus BTS-Abgabe (B _a)			
Normale HD - Grosse Tbl. A	5,61	4,99	0,42	0,051	5,46	+ 2,6 %	Bilanz geht auf
Tbl. B	5,20	4,80	0,42	0,060	5,28	- 0,003 %	Bilanz geht auf
Verminderte HD - Grosse Tbl. C	3,33	3,63	0,22	0,035	3,88	-15 %	Bilanz geht nicht auf
Tbl. D	3,20	3,63	0,24	0,014	3,85	-20 %	Bilanz geht nicht auf
Hyperthyreose Tbl. E	8,22	5,56	0,97	0,069	6,59	+19 %	Bilanz geht nicht auf

TABELLE XIV
Cerebrale Sauerstoffbilanz

	Sauerstoffverbrauch (ml/100 g. min)			Differenz $O_m - O_e$ in %	Bemerkungen
	Gemessen O_m	errechnet			
		aus vom Hirn aufgenommener Glukose $G_m - M_a = G_{ox}$	dafür O_2 erforderlich O_e		
Normale HD-Grösse Tbl. A	3,73	5,61 - 0,42 = 5,19	3,87	- 3 %	Bilanz geht auf
Tbl. B	3,66	5,20 - 0,42 = 4,78	3,57	+ 2 %	Bilanz geht nicht auf
Verminderte HD-Grösse Tbl. C	2,71	3,33 - 0,22 = 3,11	2,33	+14 %	Bilanz geht nicht auf
Tbl. D	2,71	3,20 - 0,24 = 2,96	2,20	+18 %	Bilanz geht nicht auf
Hyperthyreose Tbl. E	4,15	8,22 - 0,97 = 7,25	5,41	-30 %	Bilanz geht nicht auf

anaerobe Glukoseabbau wiesen eine signifikante Zunahme auf. Die Literaturangaben (51), wonach keine Änderung im cerebralen Glukoseverbrauch bei der Hyperthyreose eintritt, beziehen sich auf Messwerte, die mit unspezifischen reduktometrischen Verfahren gewonnen wurden, und scheinen daher aus methodischen Gründen nicht verwertbar.

Bemerkenswerterweise geht bei diesem Patientenkreis mit Hyperthyreose die cerebrale Glukosestoffwechselbilanz nicht auf. Die Tabelle XIII zeigt nämlich, dass die gemessene Glukoseaufnahme des Gehirns bei Hyperthyreotikern im Mittel 8,22 mg/100 g.min beträgt, während sich aus der O_2 -Aufnahme und der Abgabe von Milchsäure und Brenztraubensäure nur ein Wert von 6,59 mg/100 g.min errechnet. Es ergibt sich daher die Frage, wie das Gehirn diesen Glukoseüberschuss von rund 1,6 mg/100 g.min verwertet. Wir erwähnten schon, dass nach den Untersuchungen von Geiger, Allweis und Magnes (1,2) wahrscheinlich nur etwa ein Drittel der vom Gehirn aufgenommenen Glukose direkt zu CO_2 verbrannt wird; während die verbleibende Zuckermenge, soweit nicht ein Abbau zu Lactat und Pyruvat stattfindet, vielleicht in Aminosäuren und Lipoide umgewandelt wird. Diese können ihrerseits nach Auffassung der Autoren bis zu einem gewissen Grad oxydiert werden, so dass sich unter Normalbedingungen trotz des nicht ausschliesslich oxydativen Glukoseabbaus zufälligerweise ein respiratorischer Quotient (RQ) von 1 ergibt. Es lässt sich daher diskutieren, ob bei der Hyperthyreose im Vergleich zum normalen Stoffwechsel ein grösserer Anteil von Glukose nicht direkt in CO_2 übergeführt, sondern bei der Bildung anderer Hirnsubstrate mitverwertet wird.

Nor

HD-

Tbl.

Tbl.

Verr

HD-

Tbl.

Tbl.

Hyp

Tbl.

Lfd.Nr.	Alter	Glukose				Glukose		
		Vor der HD-Messung				Nach der HD-Messung		
		A (mg %)	V (mg%)	AVD (mg%)	Verbrauch (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)
1.	56	108,0	100,0	8,0	4,80	94,0	88,0	6,0
2.	57	108,0	93,5	14,5	8,15	98,5	88,5	10,0
3.	45	87,1	78,5	8,6	5,11	88,1	77,2	10,9
4.	68	110,4	104,7	5,7	3,14	96,6	91,3	5,3
5.	60	98,5	83,0	15,5	8,10	107,1	91,5	15,6
6.	44	79,2	66,6	12,6	7,35	53,4	44,5	8,9
7.	32	123,3	115,0	8,3	4,72	111,5	100,5	11,0
8.	55	103,4	96,7	6,7	4,39	102,8	96,6	6,2
9.	47	102,0	88,6	13,4	8,00	102,2	92,7	9,5
10.	56	87,0	79,4	7,6	4,32	91,5	79,4	12,1
11.	46	93,9	79,3	14,6	8,40	94,0	78,9	15,1
12.	53	84,6	76,7	7,9	3,77	92,4	82,9	9,5
13.	58	93,7	79,5	14,2	6,72	96,7	84,3	11,4
14.	50	88,0	77,5	10,5	6,25	88,3	77,1	11,2
15.	21	91,5	76,2	15,3	9,74	89,4	79,6	9,8
16.	26	84,3	77,5	6,8	4,19	92,4	82,0	10,4
17.	58	75,6	65,6	10,0	5,82	78,6	68,8	9,8
18.	23	69,5	60,5	9,0	4,92	74,0	64,0	10,0
19.	46	74,0	67,8	6,2	3,14	85,7	71,5	14,2
20.	51	81,3	75,7	5,6	3,46	82,5	79,0	3,5
21.	50	108,0	94,0	14,0	8,82	179,6	166,5	13,1
22.	52	75,5	67,2	8,3	5,13	65,0	58,8	6,2
23.	23	72,0	63,0	9,0	6,34	72,8	62,7	10,1
24.	57	87,5	79,5	8,0	3,85	91,0	81,0	10,0
25.		91,0	80,3	10,7	5,19	94,0	82,0	12,0
26.	67	103,0	91,0	12,0	5,97	99,5	90,2	9,3
27.	42	147,0	139,0	8,0	4,06	131,0	123,5	7,5
	47,8	93,6	83,6	10,0	5,69	94,50	84,55	9,95
				$s = +3,18$	$s = +1,89$			$s = +2,88$
				$\mu = +0,61$	$\mu = +0,36$			$\mu = +0,55$

Verbrauch (g/min)	Milchsäure				Brenztraubensäure				Hi l
	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g.min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g.min)	
60	7,0	8,1	-1,1	0,66	0,41	0,77	-0,36	0,216	
61	8,3	9,2	-0,9	0,50	0,60	0,52	+0,08	-0,045	
50	7,6	8,0	-0,4	0,24	0,49	0,53	-0,04	0,024	
93	9,3	9,3	+0,0	+0,00	-	-	-	-	
15	12,0	12,4	-0,4	0,21	-	-	-	-	
20	9,4	10,1	-0,7	0,41	-	-	-	-	
25	12,1	12,8	-0,7	0,40	0,38	0,48	-0,10	0,057	
06	5,4	5,8	-0,4	0,26	0,51	0,53	-0,02	0,013	
66	5,2	6,1	-0,9	0,54	0,53	0,54	-0,01	0,006	
89	6,5	9,4	-2,9	1,65	0,52	0,54	-0,02	0,011	
70	10,2	11,1	-0,9	0,52	0,60	0,90	-0,30	0,173	
52	10,0	11,0	-1,0	0,48	0,48	0,76	-0,28	0,133	
40	7,5	9,6	-2,1	0,99	0,60	0,67	-0,07	0,032	
66	6,5	7,2	-0,7	0,42	0,50	0,55	-0,05	0,029	
25	6,0	7,0	-1,0	0,64	0,49	0,59	-0,10	0,064	
41	6,4	7,0	-0,6	0,37	0,88	0,97	-0,09	0,055	
71	7,8	8,7	-0,9	0,52	0,65	0,74	-0,09	0,052	
47	6,6	7,0	-0,4	0,22	0,73	0,77	-0,04	0,022	
20	9,3	9,7	-0,4	0,20	0,40	0,49	-0,09	0,045	
16	5,0	5,3	-0,3	0,19	-	-	-	-	
25	9,0	9,7	-0,7	0,44	0,56	0,59	-0,03	0,019	
83	6,6	6,8	-0,2	0,12	0,55	0,63	-0,08	0,050	
10	7,2	7,9	-0,7	0,49	0,69	0,72	-0,03	0,021	
81	8,0	8,7	-0,7	0,34	0,51	0,52	-0,01	0,005	
82	7,0	7,6	-0,6	0,29	0,62	0,65	-0,03	0,014	
63	9,5	9,6	-0,1	0,05	0,62	0,73	-0,11	0,055	
81	10,1	10,4	-0,3	0,15	-	-	-	-	
61	7,98	8,72	-0,74	0,418	0,560	0,645	-0,085	0,051	
61			s = +0,60	s = +0,32			s = +0,10	s = +0,063	s =
31			μ = +0,11	μ = +0,06			μ = +0,02	μ = +0,010	μ =

TABELLE A

Synoptische Darstellung der arterio-hirnvenösen Differenzen von Glukose ⁺⁾ , Milchsäure, Brenztraubensäure u. Sauerstoff, sowie der cerebralen Glukose- u. Sauerstoffaufnahme, bzw. Milchsäure- u. Brenztraubensäureabgabe mit Angabe des RQ, Q und der klinischen Diagnose bei 27 Patienten mit normaler Hirndurchblutung der Untersuchungsserie I.

Untersuchung	Sauerstoff		RQ		Q (Glukoseverbrauch) O ₂ -Verbrauch		Klinische Diagnose
	AVD (Vol%)	O ₂ -Verbrauch (ml/100 g. min)	Vor	Nach	HD-Messung		
g. min]							
0	6,2	3,72	1,05	1,29	0,97		Depression, Kopfschmerzen
1	7,1	3,98	0,90	2,05	1,41		Claudicatio intermittens, Kopfschmerzen
5	5,7	3,39	0,89	1,51	1,92		Chronische Kopfschmerzen
2	7,6	4,19	0,95	0,75	0,70		Schwindel, Kopfschmerzen
2	6,0	3,13	0,92	2,59	2,61		Hypertonus
4	5,7	3,32	0,91	2,21	1,57		Schwindel
9	5,9	3,36	0,69	1,41	1,86		Veg. Labilität, Kopfschmerz
5	6,1	4,00	-	1,10	1,01		Schwindel
6	4,6	2,74	-	2,92	2,07		Epilepsie
9	8,3	4,72	-	0,92	1,45		Kopfschmerzen
6	7,6	4,38	-	1,92	1,98		Veg. Labilität, Kopfschmerz
6	8,0	3,81	-	0,99	1,18		Veg. Labilität, Kopfschmerz
4	-	-	-	-	-		Veg. Labilität, Kopfschmerz
5	-	-	-	-	-		Hypertonus, Kopfschmerz
6	-	-	-	-	-		Chronische Kopfschmerzen
6	6,9	4,25	1,04	0,98	1,51		Genuine Epilepsie
2	6,9	4,02	-	1,45	1,42		Hypertonus
7	9,1	4,97	-	0,99	1,10		Encephalitis disseminata
6	6,8	3,44	1,00	0,90	2,09		Chronische Kopfschmerzen
8	5,7	3,52	1,22	0,98	0,62		Veg. Labilität, Kopfschmerz
0	5,2	3,28	1,11	2,70	2,52		Chronische Kopfschmerzen
8	6,3	3,89	1,09	1,32	0,98		Schwindel, Kopfschmerz
4	5,5	3,87	1,14	1,64	1,83		Kombiniertes Mitralklappen
1	5,8	2,79	1,17	1,38	1,73		Veg. Labilität, Kopfschmerz
5	7,9	3,83	0,91	1,35	1,52		Myxödem
8	7,8	3,88	1,04	1,54	1,19		Hypertonus, Kopfschmerz
8	6,0	3,05	0,93	1,33	1,25		Veg. Labilität, Kopfschmerz
86	6,6	3,73	0,99	1,51	1,52		
98		s = +0,55					
15		μ = +0,11					

⁺⁾ Die Glukose wurde bei dieser Untersuchungsserie mit der Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode bestimmt.

TABELLE B

Synoptische Darstellung der arterio-hirnvenösen Differenzen von Glukose⁺, Milchsäure, Brenztraubensäure und Sauerstoff, sowie der cerebralen Glukose- und Sauerstoffaufnahme, bzw. Milchsäure- und Brenztraubensäureabgabe mit Angabe des RQ, Q und der klinischen Diagnose bei 32 Patienten mit normaler Hirndurchblutung der Untersuchungsserie II.

Lfd.Nr.	Alter	Glukose				Milchsäure		
		A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Verbrauch (mg/100 g.min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)
1.	49	89,9	76,4	13,5	6,25	13,6	15,0	-1,4
2.	56	88,5	79,0	9,5	4,86	6,9	8,8	-1,9
3.	55	83,0	74,0	9,0	5,53	6,2	6,5	-0,3
4.	36	102,0	89,5	12,5	6,10	8,2	7,8	+0,4
5.	47	119,0	111,0	8,0	4,16	7,6	9,0	-1,4
6.	61	103,0	93,0	10,0	4,63	10,4	10,9	-0,5
7.	41	76,0	62,0	14,0	6,27	5,7	6,6	-0,9
8.	67	97,5	88,5	9,0	4,90	6,7	7,8	-1,1
9.	27	92,0	82,0	10,0	5,59	7,8	7,7	+0,1
10.	31	90,0	81,0	9,0	4,93	-	-	-
11.	41	81,0	70,5	10,5	5,63	6,0	6,8	-0,8
12.	49	83,0	75,0	8,0	5,54	5,0	5,4	-0,4
13.	56	87,5	78,5	9,0	5,51	-	-	-
14.	29	87,5	79,0	8,5	4,48	15,5	16,0	-0,5
15.	59	86,5	79,5	7,0	5,80	5,3	7,3	-2,0
16.	63	90,0	80,5	9,5	5,09	7,0	7,3	-0,3
17.	59	82,0	73,0	9,0	4,95	6,3	7,3	-1,0
18.	55	78,5	68,5	10,0	6,00	4,5	5,2	-0,7
19.	34	85,5	74,0	11,5	6,99	7,0	7,4	-0,4
20.	24	86,5	76,0	10,5	5,25	8,3	9,6	-1,3
21.	40	84,5	74,5	10,0	4,53			
22.	48	92,5	80,5	12,0	5,82			
23.	44	113,5	104,0	9,5	5,43			
24.	36	92,5	82,0	10,5	6,17			
25.	40	91,0	80,5	10,5	4,49			
26.	54	94,0	82,0	12,0	4,98			
27.	68	109,0	102,0	7,0	3,77			
28.	45	86,0	75,0	11,0	5,61			
29.	37	93,0	86,0	7,0	4,10			
30.	58	77,0	68,0	9,0	5,55			
31.	45	88,0	78,5	9,5	5,32			
32.	69	96,0	86,5	9,5	4,18			
	47,6	90,80	80,90	9,9	5,20	7,66	8,46	-0,80
				s = +1,64	s = +0,96			s = +0,64
				μ = +0,29	μ = +0,17			μ = +0,15

⁺) Die Glukose wurde bei dieser Untersuchungsserie mit der Hexokinase-Zwischenferment-Methode bestimmt.

Brenztraubensäure				Hirndurch- blutung	Sauerstoff		
un- ur-	Abgabe (mg/100 g.min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g.min)	(ml/100 g.min)	AVD (Vol%)
	0,65	0,69	0,67	+0,02	-0,009	46,3	7,2
	0,97	0,58	0,69	-0,11	0,056	51,2	7,4
g.)	0,18	0,51	0,53	-0,02	0,012	61,5	6,0
,0	0,19	0,71	0,72	-0,01	0,005	48,9	7,8
,1	0,73	0,76	0,88	-0,12	0,062	52,0	6,9
,5	0,23	0,95	1,00	-0,05	0,023	46,3	7,3
,2	0,40	0,53	0,54	-0,01	0,004	44,8	9,8
,4	0,60	0,57	0,81	-0,24	0,130	54,5	6,1
,9	0,05	-	-	-	-	55,9	6,8
,5	-	0,43	0,52	-0,09	0,049	54,8	6,8
,6	0,43	0,60	0,78	-0,18	0,096	53,6	6,8
,9	0,28	0,41	0,60	-0,19	0,131	69,3	6,9
,6	-	0,49	0,55	-0,06	0,037	61,2	6,6
,6	0,26	0,55	0,62	-0,07	0,037	52,7	6,0
,4	1,03	0,58	0,77	-0,19	0,098	51,5	6,0
,5	0,16	-	-	-	-	53,6	5,8
,6	0,55	0,53	0,84	-0,31	0,170	55,0	6,7
,2	0,42	0,43	0,52	-0,09	0,054	60,0	5,6
,7	0,24	0,54	0,73	-0,19	0,115	60,8	7,7
,6	0,65	0,69	0,74	-0,05	0,025	50,0	5,7
,8						45,3	7,5
,0						48,5	7,6
,8						57,2	8,5
,4						58,8	6,5
,1						42,7	8,2
,5						41,5	7,6
,8						53,8	5,2
,86						51,0	7,0
,96						58,5	7,6
,16						61,6	6,4
						56,0	5,8
						44,0	8,1
	0,42	0,586	0,695	-0,109	0,060	53,2	6,9
s =	+0,22			s = +0,090	s = +0,051	s = +6,25	
μ =	+0,05			μ = +0,021	μ = +0,012	μ = +1,10	

Verbrauch (g. min)	RQ	Q ($\frac{\text{Glukose-}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$)	Klinische Diagnose
33	1,06	1,87	Verdacht auf cer. Gefäßprozess
79	0,86	1,28	Chron. Kopfschmerzen
69	1,00	1,49	Papillitis n. optici
81	0,91	1,60	Schwindel, Kopfschmerzen
59	0,90	1,16	Chron. Kopfschmerzen
40	0,97	1,36	Schwindel, Kopfschmerzen
39	1,15	1,42	Chron. Nephritis, Kopfschmerzen
32	1,29	1,47	Hypertonus, Schwindel
80	0,94	1,47	Migräne
72	0,95	1,32	Veg. Labilität, Kopfschmerzen
64	1,26	1,55	Verdacht auf cer. Bürger
78	0,91	1,15	Claudicatio intermittens
04	0,93	1,36	Schwindel, Kopfschmerz
16	1,01	1,41	Psychasthenie, Kopfschmerz
09	1,09	1,22	Trigeminusneuralgie
11	1,08	1,63	Arteriosklerose
88	1,03	1,34	Hypertonus, Parkinson
86	1,11	1,78	Hypertonus, Kopfschmerzen
88	1,14	1,49	Veg. Labilität, Kopfschmerzen
85	1,05	1,84	Veg. Labilität, Kopfschmerzen
40	0,99	1,33	Schwindel, Kopfschmerzen
89	0,87	1,58	Veg. Labilität, Kopfschmerzen
86	0,73	1,12	Hypertonus, Kopfschmerzen
32	0,90	1,61	Veg. Labilität, Kopfschmerzen
50	0,84	1,28	Schwindelanfälle
15	1,21	1,58	Intermittierende cer. Ischämie
80	-	1,35	Arteriosklerose, Kopfschmerzen
57	0,96	1,57	Hypertonus, Menière Syndrom
15	1,17	0,92	Veg. Labilität, Kopfschmerzen
94	1,07	1,40	Flüchtige Paresen
25	1,16	1,64	Debilität, Kopfschmerzen
56	0,91	1,17	Psychopathie, Kopfschmerzen
36	1,01	1,43	
32			
09			

Arch
ing

g. min

0

1

5

2

2

4

9

5

6

9

6

6

4

5

6

6

2

7

6

8

0

8

4

1

5

8

8

15

Lfd.Nr.	Alter	Glukose				Glukose		
		Vor der HD-Messung				Nach der HD-Messung		
		A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Verbrauch (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)
1.	62	106,0	97,0	9,0	4,14	99,3	89,5	9,8
2.	60	80,0	67,5	12,5	4,90	73,5	68,0	5,5
3.	65	138,5	136,5	2,0	0,81	141,0	137,0	4,0
4.	62	96,8	87,1	9,7	4,27	93,8	85,5	8,3
5.	25	80,3	68,0	12,3	4,16	82,0	66,8	15,2
6.	67	85,0	77,2	7,8	2,20	92,0	82,0	10,0
7.	70	108,0	102,0	6,0	3,13	110,0	104,0	6,0
8.	65	89,5	80,5	9,0	3,23	94,0	84,0	10,0
		59,5	98,0	89,5	8,5	3,35	98,2	89,6
				s = +3,60	s = +1,33			s = +3,51
				$\mu = +1,27$	$\mu = +0,47$			$\mu = +1,24$

Lfd.Nr.	Alter	Glukose				Glukose		
		Vor der HD-Messung				Nach der HD-Messung		
		A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Verbrauch (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)
1.	72					-	-	-
2.	52					88,5	77,0	11,5
3.	61					90,0	78,5	11,5
4.	71					84,0	76,0	8,0
5.	49					90,2	85,0	5,2
6.	62					96,5	90,0	6,5
7.	60					83,0	74,0	9,0
8.	41					81,0	73,0	8,0
9.	-					98,5	89,8	8,7
		58,5				88,9	80,4	8,5

s = +
 $\mu = +$

Verbrauch (mg/100 g. min)	Milchsäure				Brenztraubensäure				Abgabe (mg/100 g. min)	(ml/100 g. min)
	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)		
6,50	9,5	10,0	-0,5	0,23	0,77	0,79	-0,02	0,008		
6,16	9,7	10,1	-0,4	0,16	-	-	-	-		
6,63	7,1	7,8	-0,7	0,28	0,60	0,66	-0,06	0,024		
6,66	6,2	7,0	-0,8	0,35	0,44	0,58	-0,14	0,062		
6,15	8,4	9,3	-0,9	0,30	0,34	0,53	-0,19	0,065		
6,82	6,6	7,2	-0,6	0,17	0,72	0,81	-0,09	0,025		
6,13	9,4	9,7	-0,3	0,16	0,74	0,79	-0,05	0,026		
6,59	5,9	6,2	-0,3	0,11	-	-	-	-		
6,33	7,85	8,41	-0,56	0,22	0,60	0,69	-0,09	0,035		
6,15			$s = \pm 0,22$	$s = \pm 0,083$			$s = \pm 0,064$	$s = \pm 0,023$		$s =$
6,40			$\mu = \pm 0,077$	$\mu = \pm 0,029$			$\mu = \pm 0,026$	$\mu = \pm 0,009$		$\mu =$

	Milchsäure				Brenztraubensäure			
Verbrauch (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)
-	11,2	11,2	+0,00	+0,00	0,96	0,92	+0,04	-0,016
4,04	-	-	-	-	-	-	-	-
5,24	7,2	8,2	-1,0	0,29	0,76	0,77	-0,01	0,003
2,66	4,0	4,8	-0,8	0,26	0,50	0,61	-0,11	0,036
1,73	6,7	7,4	-0,7	0,23	0,39	0,44	-0,05	0,017
2,64	9,7	10,8	-1,1	0,45	0,65	0,73	-0,08	0,032
3,57	-	-	-	-	-	-	-	-
3,09	-	-	-	-	-	-	-	-
3,64	-	-	-	-	-	-	-	-
3,20	7,76	8,48	-0,72	0,24	0,652	0,694	-0,042	0,014
= +0,79			s = +0,42	s = +0,16			s = +0,058	s = +0,021
= +0,27			μ = +0,18	μ = +0,07			μ = +0,025	μ = +0,009

TABELLE C

Synoptische Darstellung der arterio-hirnvenösen Differenzen von Glukose ⁺), Milchsäure, Brenztraubensäure und Sauerstoff, sowie der cerebralen Glukose- und Sauerstoffaufnahme, bzw. Milchsäure- und Brenztraubensäureabgabe mit Angabe des RQ, Q und der klinischen Diagnose bei acht Patienten mit chron. verminderter Hirndurchblutung der Untersuchungsserie I.

Hirndurchblutung	Sauerstoff	RQ	Q ($\frac{\text{Glukoseverbrauch}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$)		Klinische Diagnose	
			Vor	Nach HD-Messung		
(100 g.min)	AVD (Vol%)	O ₂ -Verbrauch (ml/100 g.min)				
45,9	5,2	2,38	0,92	1,74	1,89	Cerebralsklerose
39,2	7,2	2,82	0,94	1,74	0,77	Cerebralsklerose
40,6	6,0	2,44	0,88	0,33	0,67	Arteriosklerose, Diabetes
44,1	8,1	3,57	0,86	1,19	1,02	Cerebralsklerose
33,9	7,7	2,61	1,24	1,59	1,97	Endagitis
28,2	7,0	1,97	0,98	1,12	1,43	Cerebralsklerose
52,1	5,5	2,88	1,01	1,09	1,09	Cerebralsklerose
35,9	8,4	3,02	0,91	1,07	1,18	Cerebralsklerose
39,9	6,88	2,71	0,96	1,23	1,25	
$\pm 7,74$		$s = +0,29$				
$\pm 2,83$		$\mu = +0,10$				

TABELLE D

Synoptische Darstellung der arterio-hirnvenösen Differenzen von Glukose ⁺⁺), Milchsäure, Brenztraubensäure und Sauerstoff, sowie der cerebralen Glukose- und Sauerstoffaufnahme, bzw. Milchsäure- und Brenztraubensäureabgabe mit Angabe des RQ, Q und der klinischen Diagnose bei neun Patienten mit chron. verminderter Hirndurchblutung der Untersuchungsserie II.

Hirndurchblutung	Sauerstoff	RQ	Q ($\frac{\text{Glukoseverbrauch}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$)		Klinische Diagnose
(ml/100 g.min)	AVD (Vol%)				
		O ₂ -Verbrauch (ml/100 g.min)			
39,6	7,3	2,89	0,93	-	Cerebralsklerose
43,8	6,7	2,84	1,16	1,77	Cerebralsklerose
28,2	10,4	2,93	0,92	1,10	Cerebralsklerose
33,2	6,1	2,02	0,95	1,31	Cerebralsklerose
33,4	7,5	2,51	0,74	0,68	Arteriosklerose, Parkinson
40,6	8,3	3,37	0,97	0,78	Arteriosklerose
39,3	6,6	2,62	0,92	1,36	Cerebralsklerose
38,7	6,7	2,59	0,88	1,19	Gedächtnisschwäche
41,8	6,1	2,55	0,98	1,42	Arteriosklerose
37,6	7,3	2,71	0,93	1,20	
$s = \pm 5,36$		$s = \pm 0,38$			
$\mu = \pm 1,78$		$\mu = \pm 0,12$			

⁺) Glukose mit der Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode bestimmt

⁺⁺) Glukose mit der Hexokinase-Zwischenferment-Methode bestimmt.

TABELLE E

Synoptische Darstellung der Arterio-hirnvenösen Differenzen von Glukose⁺), Milchsäure, Brenztraubensäure und Sauerstoff, sowie der cerebralen Glukose- und Sauerstoffaufnahme, bzw. Milchsäure- und Brenztraubensäureabgabe mit Angabe des RQ, Q und der klinischen Diagnose bei sieben Patienten mit Hyperthyreose.

Lfd. Nr.	Alter	Glukose				Glukose			
		Vor der HD-Messung			Verbrauch (mg/100 g. min)	Nach der HD-Messung			(mg)
		A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)		A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	
1.	51	102,5	89,0	13,5	9,14	97,5	85,5	12,0	
2.	49	97,5	82,5	15,0	8,72	96,5	82,7	13,8	
3.	60	113,0	100,0	13,0	11,28	119,5	108,3	11,2	
4.	34	92,4	83,3	9,1	6,90	96,6	91,0	5,6	
5.	50	96,3	84,8	11,5	7,65	103,0	89,5	13,5	
6.	48	74,6	65,2	9,4	7,90	75,0	67,6	7,4	
7.	26	-	-	-	-	110,0	93,0	17,0	
	45,4	96,0	84,1	11,9	8,59	99,7	88,2	11,5	
				s = +2,29	s = +1,55			s = +3,89	s
				μ = +0,93	μ = +0,63			μ = +1,47	μ

⁺) Bei den Patienten 1.-6. wurde die Glukose mit der Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode bestimmt, bei Patient 7, mit der Hexokinase-Zwischenferment-Methode.

rd
lut

100
45,
39,
40,
44,
33,
28,
52,
35,
39,
+7,
+2,

Milchsäure

Brenztraubensäure

verbrauch) (100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)	A (mg%)	V (mg%)	AVD (mg%)	Abgabe (mg/100 g. min)
8,13	13,2	14,9	-1,7	1,15	0,88	0,97	-0,09	0,061
8,02	6,4	7,1	-0,7	0,41	0,55	0,64	-0,09	0,052
9,70	8,4	10,3	-1,9	1,65	0,76	0,98	-0,22	0,191
4,25	9,7	10,7	-1,0	0,76	0,92	0,97	-0,05	0,039
8,99	9,7	11,5	-1,8	1,20	0,67	0,70	-0,03	0,020
6,23	6,4	7,0	-0,6	0,51	0,47	0,61	-0,14	0,118
12,27	5,6	7,2	-1,6	1,15	0,61	0,62	-0,01	0,007
8,22	8,48	9,81	-1,33	0,97	0,69	0,78	-0,09	0,069
+2,56			s = ±0,54	s = ±0,43			s = ±0,071	s = ±0,064
+0,93			μ = ±0,20	μ = ±0,16			μ = ±0,027	μ = ±0,024

Durchführung	Sauerstoff	O ₂ -Verbrauch (ml/100 g·min)	RQ			Klinische Diagnose
			Q ($\frac{\text{Glukoseverbrauch}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$)			
g·min	AVD (Vol%)		Vor	Nach	HD-Messung	
7,7	5,8	3,93	0,92	2,33	2,07	Hyperthyreose, Kopfschmerzen
3,1	7,0	4,06	1,01	2,15	1,98	Hyperthyreose, Kopfschmerzen
5,6	5,5	4,76	0,91	2,36	2,04	Hyperthyreose, Kopfschmerzen
5,9	5,1	3,86	1,08	1,79	1,10	Hyperthyreose, Kopfschmerzen
3,5	-	-	-	-	-	Hyperthyreose, Kopfschmerzen
4,2	4,8	4,04	-	1,96	1,54	Hyperthyreose, Emphysem
2,2	5,9	4,26	1,07	-	2,88	Hyperthyreose, Kopfschmerzen
3,0	5,68	4,15	0,99	2,11	1,93	
0,2		s = +0,33				
3,8		μ = +0,13				

Wir nahmen auch hier eine Gliederung nach der cerebralen Zirkulationsgrösse und dem klinischen Bild vor.

Nach unseren Messungen ergibt sich bei einem normal durchbluteten Gehirn eine negative arterio-hirnvenöse Milchsäuredifferenz von $0,76 \text{ mg\%}$, d.h. das Gehirn gibt an 100 ml Blut $0,76 \text{ mg}$ Milchsäure ab. Bei chronisch verminderter Hirndurchblutung betrug die arterio-hirnvenöse Lactatdifferenz $-0,62 \text{ mg\%}$ und bei Hyperthyreose mit zumeist gesteigerter cerebraler Zirkulation lag die Milchsäureabgabe bei $1,33 \text{ mg}$ pro 100 ml Blut im Mittel.

Wir konnten mit unseren Ergebnissen die Ansicht Heycks widerlegen, der auf Grund von 16 Analysen der arterio-hirnvenösen Lactatdifferenz mit einer enzymatischen Bestimmungsmethode zu dem Schluss kam, eine regelmässige Milchsäureabgabe des menschlichen Gehirns sei nicht nachweisbar. Andererseits bestätigen unsere Werte, wenn auch nicht in der absoluten Grösse, die Angaben früherer Untersucher, die eine chemische, nicht substratspezifische Methode zur Lactatanalyse benutzt hatten.

An einem ebenfalls grossen Untersuchungsgut (58 Patienten) haben wir ferner die arterio-hirnvenöse Brenztraubensäuredifferenz mit einer spezifischen enzymatischen Methode bestimmt, die sich auf das Ferment Lactatdehydrogenase stützt. Das Verfahren wurde genau beschrieben und der methodische Fehler errechnet.

Wie bei der Analyse der arterio-venösen Differenz von Glukose und Milchsäure haben wir auch bei der Brenztraubensäure (Pyruvat) eine Gliederung des Patientengutes nach der Hirndurchblutungsgrösse und der klinischen Diagnose vorgenommen.

Nach unseren Bestimmungen beträgt die arterio-hirnvenöse Differenz von Brenztraubensäure $-0,095 \text{ mg\%}$ im Mittel bei hirngesunden Patienten; bei chronisch verminderter Hirndurchblutung ergab sich eine durchschnittliche arterio-venöse Differenz von $-0,069 \text{ mg\%}$ Pyruvat und bei Kranken mit Hyperthyreose war die arterio-venöse Brenztraubensäuredifferenz $-0,090 \text{ mg\%}$.

Mit unseren Ergebnissen machten wir eine regelmässige Pyruvatabgabe des menschlichen Gehirns an das hirnvenöse Blut sehr wahrscheinlich. Diese Auffassung wurde auch von Himwich (24) vertreten, der allerdings mit einer unspezifischen Methode gearbeitet hatte.

Durch Korrelation der arterio-hirnvenösen Differenzen von Blutzucker, Milchsäure und Brenztraubensäure mit dem Hirndurchblutungsvolumen errechneten wir die Glukoseaufnahme, sowie die Lactat- und Pyruvatabgabe des menschlichen Gehirns pro 100 g Hirngewebe in der Minute. Bei insgesamt 59 hirngesunden Patienten betrug die Glukoseaufnahme $5,4 \text{ mg/100 g, min}$ im Mittel; bei den Kranken mit chronisch verminderter Hirndurchblutung (16 Personen) errechneten wir eine durchschnittliche Blutzuckeraufnahme des Gehirns von

3,3 mg/100 g.min und bei Hyperthyreotikern mit zumeist erhöhtem Hirndurchblutungsvolumen (7 Patienten) 8,22 mg/100 g.min. Die cerebrale Milchsäureabgabe betrug bei 45 Kranken mit normaler Hirnzirkulation 0,42 mg/100 g.min im Durchschnitt, bei 13 Personen mit Cerebralsklerose und deutlich verminderter Hirndurchblutung 0,23 mg/100 g.min und bei 7 Hyperthyreotikern 0,97 mg/100 g.min. Für die Brenztraubensäureabgabe des menschlichen Gehirns errechneten wir folgende Werte: bei 40 Patienten mit intakten Hirngefäßen konnten wir eine durchschnittliche Pyruvatabgabe von 0,055 mg/100 g.min feststellen; bei 11 Cerebralsklerotikern war die Brenztraubensäureabgabe auf 0,025 mg/100 g.min erniedrigt; bei den Patienten mit Hyperthyreose (7 Personen) betrug die Pyruvatabgabe 0,069 mg/100 g.min im Mittel.

Mit diesen Werten war es möglich, unter Berücksichtigung der Sauerstoffaufnahme des Gehirns eine cerebrale Glukosestoffwechselbilanz aufzustellen. Wir kamen dabei zu dem Ergebnis: Die Bilanz geht bei Kranken mit normaler Hirndurchblutung voll auf, d.h. die gemessene Glukoseaufnahme des Gehirns entspricht der Blutzuckermenge, die sich aus dem cerebralen Sauerstoffverbrauch, der Milchsäure- und Brenztraubensäureabgabe errechnen lässt. Ist das Hirndurchblutungsvolumen dagegen wesentlich eingeschränkt, so ergibt sich eine nicht ausgeglichene Glukosebilanz. Der Gärungsanteil des Zuckerabbaus ist bei diesen Patienten jedoch nicht erhöht. Bei den Patienten mit Hyperthyreose fanden wir in den meisten Fällen eine gesteigerte Hirndurchblutung mit erhöhtem Sauerstoff- und Glukoseverbrauch. Die cerebrale Zuckerbilanz ging nicht auf. Es ist wahrscheinlich, dass diese Umsatzsteigerung des Gehirns als Schilddrüsenhormoneffekt zu deuten ist, da nach Therapie der Thyreotoxikose eine Normalisierung der Messgrößen beobachtet wurde.

Mein aufrichtiger Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel dafür, dass ich die vorliegenden Untersuchungen in den Laboratorien der II. Medizinischen Klinik durchführen durfte.

Herrn Priv. Doz. Dr. U. Gottstein bin ich für die Überlassung des Themas, für wichtige Literaturhinweise, sowie für sein persönliches Entgegenkommen bei der Durchführung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABOOD L.G. and A.GEIGER: Breakdown of proteins and lipids during glucosefree perfusion of the cat's brain. *Amer. J. Physiol.* 182, 557 (1955)
2. ALLWEIS C. and J.MAGNES: The uptake and oxidation of glukose by the perfused cat brain. *J. Neurochem.* 2, 326 (1958)
3. BARKER S.B. and W.H. SUMMERSON: The colorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. biol. Chem.* 138, 535 (1941)
4. BARTHELMAI W. und R.CZOK: Enzymatische Bestimmungen der Glukose im Blut, Liquor und Harn. *Klin. Wschr.* 40, 11 (1962)
5. BAUMGÄRTEL T. und W.HEYDE: Neue Erkenntnisse über die Glukose in biologischer Sicht. *Med. Klin. Jahrg.* 52 (1957)
6. BERGMAYER H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie Weinheim/Bergstrasse
7. BERNSMEIER A. und K.SIEMONS: Die Messung der Hirndurchblutung mit der Stickoxydulmethode. *Pflügers Arch.* 258, 149 (1953)
8. BERNSMEIER A.: Probleme der Hirndurchblutung. *Zschr. f. Kreislaufforschung* 48, 278 (1959)
9. BERNT E.: Persönliche Mitteilung (Fa. Boehringer u. Soehne)
10. BODECHTEL G.: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Hirndurchblutung und ihrer Störungen. *Verh. Dtsche Ges. Innere Med.* 67, 1961, 214
11. EDWARDS A.T.: A simplified estimation of Lactate in normal human blood. *J. Biol. Chem.* 125, 571 (1958)
12. ERBSLÖH F., BERNSMEIER A. und H.R. HILLESHEIM: Der Glukoseverbrauch des Gehirns und seine Abhängigkeit von der Leber. *Arch. f. Psych. u. Zschr. f. d. ges. Neur.* 196, 611 (1958)
13. ERBSLÖH F., P.KLÄRNER und A.BERNSMEIER: Über die Bilanz des cerebralen Zuckerstoffwechsels. *Klin. Wschr.* 36, 849 (1958)
14. ERBSLÖH F., P.KLÄRNER und A.BERNSMEIER: Die Milchsäureabgabe des menschlichen Gehirns. *Pflügers Arch.* 268, 120 (1958)
15. FRANK H. und E.KIRCHBERGER: Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung der "wahren Glukose" und Galaktose in 0,05 ml Blut. *Biochem. Zschr.* 320, 359 (1950)

16. FRIEDMAN T.E. and G.E. HAUGEN: Pyruvic acid II. The determination of keto-acids in blood and urine. *J. biol. Chem.* 138, 415 (1941)
17. GIBBS E.L., W.G. LENNOX, L.F. NIMS and F.A. GIBBS: Arterial and cerebral venous blood (arterial-venous differences in man) *J. biol. Chem.* 144, 325 (1942)
18. GOTTSTEIN U. und A. BERNISMEIER: unveröffentlichte Ergebnisse.
19. GOTTSTEIN U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluss vasoaktiver Substanzen. Dr. Hüthig Verlag Heidelberg 1962
20. GROSS H.: Über die enzymatische Blutzuckerbestimmung. *Med. Welt* 44, (1961)
21. HAFKENSCHIEL J.H., A.M. SELLERS, G.A. KING and M.W. THORNER: Preliminary observations on the effects of parenteral Reserpin on cerebral blood flow, oxygen and glucose metabolism, and electroencephalograms of patients with essential hypertension. *Ann. New York Acad. Sci.* 61, 78 (1955)
22. HAGEDORN H.C. und B.N. JENSEN: Zur Mikrobestimmung des Blutzucker mittels Ferricyanid. *Biochem. Zschr.* 135, 46 (1923)
23. HEYCK H.: Zum Problem der kryptogenetischen hirnatrophischen Prozesse: Quantitative Messungen der Hirndurchblutung und des cerebralen Glukose-, Milchsäure- und Brenztraubensäure-Stoffwechsels. *Psychiat. Neurol., Basel* 142, 79 (1961)
24. HIMWICH W.A. and H.E. HIMWICH: Pyruvic acid exchange of brain. *J. Neurophysiol.* 9, 133 (1946)
25. HIMWICH H.E. and L.H. NAHUM: The respiratory quotient of brain. *Amer. J. Physiol.* 90, 389 (1929)
26. HIMWICH H.E. and J.F. FAZEKAS: The effect of hypoglycemia on the metabolism of the brain. *Endocrinology* 21, 800 (1937)
27. HOLMGREN A.: Arterio-venous lactic acid differences in man at rest and during muscular work. *Scan. J. Clin. and labor Invest.* 11, 2 (1959)
28. HORN H.D. und F.H. BRUNS: Quantitative Bestimmung von L (+) Milchsäure mit Milchsäuredehydrogenase, *Biochem. Biophys. Acta* 21, 378 (1956)

29. HUGETT A. St. G. and D. A. NIXON: Enzymic determination of blood glucose. *Biochem. J.* 66, 12 (1957);
Use of Glukose Oxydase, Peroxydase and o-Dianisidine in determination of blood and urinary glukose. *Lacet II*, 368 (1957)
30. KEILIN D. and E. F. HARTREE: The use of glukose oxidase (Notatin) for the determination of glukose in biological material and for the study of glukose-producing systems by manometric methods. 42, 230 (1948)
31. KETY S. S. and C. F. SCHMIDT: The nitrous oxide method for quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.* 27, 476 (1948)
32. KETY S. S.: Metabolism of the nervous system. Ed: Richter D. New York Pergamon Press 1957
33. KETY S. S.: The energy metabolism of the brain. Proceedings of the international congress of neurology. Rome, Italy, Sept. 10. -15. (1961)
34. KLEINERMAN J., S. M. SANCETTA and D. B. HACKEL: Effects of high spinal anesthesia on cerebral circulation and metabolism in man. *J. Clin. Invest.* 37, 2 (1959)
35. MYERSON A., R. D. HALLORAN and H. L. HIRSCH: Technic for obtaining blood from internal jugular vein and internal carotid artery. *Arch. of Neur.* 17, 807 (1927)
36. NELSON N.: A photometric adaption of the SOMOGYI Method for the determination of glukose. *J. Biol. Chem.* 153, 375 (1944)
37. OPITZ E.: Energieumsatz des Gehirns in situ unter aeroben und anaeroben Bedingungen. 3. Kolloquium d. Ges. f. Physiol. Chem. 26/27 Mosbach (1952)
38. PFLEIDERER G. und K. DOSE: Eine enzymatische Bestimmung der L (+) Milchsäure mit Milchsäuredehydrogenase, *Biochem. Z.* 326, 436 (1955)
39. PFLEIDERER G. und I. GREIN: Eine enzymatische Bestimmung der D (+) Glukose im Blut. *Biochem. Z.* 328, 499 (1957)
40. QUADE F. and O. JUHL: On the "glukostatic" theory of appetite regulation II: Arterio-venous glukose- and oxygen-differences in cerebral blood of normal persons during hunger and satiety. *Am. J. Med. Sci.* 243, 4 (1962)

41. QUADBECK G.: Bluthirnschranke und Hirnernährung. Münchner Med. Wschr. 104, 24 (1962)
42. QUASTEL J. H.: Brain tissue respiration. Proceedings of the international congress of neurology. Rome, Italy, Sept. 10. -15. (1961)
43. QUASTEL J. H. and D. M. J. QUASTEL: The chemistry of brain metabolism in health and disease. Charles C. Thomas, Publisher (1961) Springfield Illinois U. S. A.
44. RAABO E. and T. C. TERKILDSEN: On the enzymatic determination of blood glukose. Scan. J. Clin. and Laboratory Invest. 12, 4 (1960)
45. RODNIGHT R., H. McILWAIN and M. A. TRESIZE: Analysis of arterial and cerebral venous blood from the rabbit. J. Neurochem. 3, 209 (1959)
46. ROWE G. G., G. M. MAXWELL, C. A. CASTILLO, D. J. FREEMAN and C. W. CRUMPTON: A study in man of cerebral blood flow and cerebral glukose, lactate and pyruvate metabolism before and after eating. J. Clin. Invest. 38, 12 (1959)
47. SCHEINBERG R.: Brain metabolism in liver disease. World Neur. Vol. 2, No. 4 (1961)
48. SCHEINBERG P. and E. A. STEAD: The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization, glukose utilization and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. J. Clin. Invest. 28, 1163 (1949)
49. SCHEINBERG P., E. A. STEAD, E. S. BRANNON and J. V. WARREN: Correlative observations on cerebral metabolism and cardiac output in myxedema. J. Clin. Invest. 29, 1139 (1957)
50. SCHMIDT F. H.: Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. Klin. Wschr. 39, 23 (1961)
51. SENSENBACH W., L. MADISON, S. EISENBERG and L. OCHS: The cerebral circulation and metabolism in hyperthyroidism and myxedema. J. Clin. Invest. 33, 1434 (1954)
52. SOKOLOFF L., R. L. WECHSLER, R. MANGOLD, K. BALLS and S. S. KETY: Cerebral blood flow and oxygen consumption in hypertyroidism before and after treatment. J. Clin. Invest. 32, 202 (1953)
53. SPECHT G.: Enzymatische Glukosebestimmung. Ther. d. Mon. 5, 205 (1959)

54. STEINERT K.: Unveröffentlichte Dissertationsarbeit; München, 1963
55. STONE W.E.: The effects of anaesthetics and of convulsants on the lactic acids content of the brain. *Biochem.J.* 32, 1908 (1938)
56. SÜDHOF H.: Die enzymatische Blutzuckerbestimmung. *Ther.d.Mon.* 5, 203 (1960)
57. SÜDHOF H. und P.K.RIEGEL: Zur enzymatischen Blut- und Liquorzuckerbestimmung. *Klin.Wschr.* 38, 3 (1960)
58. TELLER J.D.: Direct, quantitative, colorimetric determination of serum or plasma glukose. *Abstr. Americ. Chem. Soc. 130th Meeting* (1956) 69 C
59. THORN W., G.FFLEIDERER, R.A.FROWEIN und J.ROSS: Stoffwechselvorgänge bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung. *Pflügers Arch.ges.Physiol.* 261, 334 (1955)
60. WEIL-MALHERBE: Der Energiestoffwechsel des Gehirns. *Münchener Med. Wschr.* 104, 1 (1962);
Der Energiestoffwechsel des Nervengewebes und sein Zusammenhang mit der Funktion. 3.Kolloquium d. Ges. f. Physiol. Chem. 26/27 Mosbach (1952)
61. WILSON W.P., J.F.SCHIEVE and P.SCHEINBERG: *Arch.of Neur.* 69, 651 (1952) zitiert nach Erbslöh u. Mitarbeiter: Der Glukoseverbrauch des Gehirns und seine Abhängigkeit von der Leber (vgl. No.30.)

LEBENS LAUF

Am 28. April 1935 wurde ich, Ivo Karl Sedlmeyer, als Sohn des Universitätsprofessors Dr. Karl Sedlmeyer und seiner Ehefrau Constance geb. Kolaczek in Budweis (CSR) geboren.

Von 1941 bis 1945 besuchte ich die deutsche Volksschule in Prag, nach der Vertreibung der Deutschen aus der Tschechoslowakei im Jahre 1945 die Volksschule in Zell am See (Österreich) und Ballmertshofen (Württemberg).

Im September 1947 kam ich auf das Humanistische Gymnasium in Dillingen an der Donau, wo ich 1956 mit sehr gutem Erfolg die Reifeprüfung ablegte.

Anschliessend begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Medizin. Im Frühjahr 1959 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtnote "sehr gut" ab. Nach weiteren sechs klinischen Semestern in München beendete ich im Juni 1962 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen ebenfalls mit der Gesamtnote "sehr gut".

Gegenwärtig bin ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Universitätsklinik tätig.

